UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1946-1947

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE PAR LE DIETHYLSTILBŒSTROL

DES RÉACTIONS MAMMAIRES AU COURS DU TRAITEMENT

VALEUR ET PRONOSTIC

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 7 Juillet 1947

PAR

Maurice CLANET

Né le 1er Juin 1918, à Bordeaux

Externe des Hôpitaux de Bordeaux

Examinateurs de la Thèse : MM. DARGET, professeur, *président.*
GREYX, professeur.
PAPIN, professeur.
De GRAILLY, professeur.

FOIX
IMPRIMERIE FARRÉ & FILS

1949

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen : M. DUPÉRIE

Assesseur : M. LABAT

Professeurs honoraires :

MM. DENIGÈS, DUPOUY, A. MANDOUL, PÉTGES, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY.

Professeurs :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Id.	CREYX.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale et Gynécologique	CHARRIER.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.
Clinique d'Accouchements	RIVIÈRE.	Clinique des maladies infecteuses	DAMADE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique	N...
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Hygiène	PIÉCHAUD.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	RÉCHOU.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.		
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Pharmacie	VITTE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Physiologie	FABRE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	N...
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.

PERRINS (Maladies mentales). FAUGÈRE (Obtetrique)

Agrégés en exercice :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	POUYANNE.
Physiologie	N...	Id.	LAUMONIER.
Médecine générale	N...	Obtétrique	N...
Id.	N...	Id.	MAHON.
Id.	N...	Ophtalmologie	BESSIÈRES.
Id.	BROUSTET.	Oto-rhino-laryngoloie	DESPONS.
Id.	N...	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Id.	SARIC.	Physique médicale	N...
Id.	DUBARRY.	Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	CASTAGNOU.
Id.	F.-J. TRAISSAC.	Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N...	Pharmacie	MESNARD.
Id.	MASSÉ.	Id.	N...
Id.	N...	Histoire naturelle médicale et parasitologie	N...
Id.	MAGENDIE.	Histologie	BROUSSY.

Cours complémentaires :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Botanique	GIRARD.
Accouchements	MAHON.	Cryptogamie	GIRARD.
Puériculture	FAUGÈRE.	Pharmacie galenique	MESNARD.
Zoologie et parasitologie	N...	Bactériologie	MOUREAU.
Urologie	N...	Physiologie	Mlle ROUGIER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	TAYEAU.
Ophtalmologie	N...	Parasitologie et biologie appliquée	PAUTRIZEL.
Anatomie	J. BEAUVIEUX.	Pathologie chirurgicale	N...
Chimie minérale	CASTAGNOU.	Id.	N...
		Electroradiologie	CAILLON.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536518_0091

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA FIANCÉE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARGET

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES DES VOIES URINAIRES

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER D'ACADÉMIE

Qui a bien voulu m'inspirer le sujet de cette thèse et me soutenir de ses conseils et de ses encouragements.

Je garderai, mon cher Maître, la trace indélébile de votre enseignement lumineux, moderne et vivant. Veuillez trouver ici l'hommage de ma très respectueuse reconnaissance et de ma très grande admiration.

A MES MAITRES DES HOPITAUX ET DE
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

A MES JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. MANDILLON

Ancien Interne des Hôpitaux de Bordeaux

Assistant de Chirurgie des Hôpitaux Militaires

Docteur ès-Sciences Naturelles

Vous m'avez toujours réservé un accueil simple et amical ; vous avez mis spontanément à ma disposition votre temps, votre savoir, vos judicieux conseils, votre aide désintéressée.

Veuillez trouver ici l'expression de mon profond attachement.

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDÉ :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GRAILLY

Professeur d'Anatomie-Pathologique

et de Microscopie Clinique

Médecin des Hôpitaux

Médecin de la Fondation Bergonié

Croix des Services Militaires Volontaires

Officier de l'Instruction Publique

Qui m'a ouvert toutes grandes les portes du Laboratoire du Centre Anti-Cancéreux et qui a porté un grand intérêt à mon expérimentation sur l'animal.

Qu'il veuille bien me permettre de lui exprimer ma plus respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LÉGER

Médecin des Hôpitaux

Chef des Travaux d'Anatomie Patholohique

de la Faculté de Médecine de Bordeaux

et

A MONSIEUR LE DOCTEUR MONCOURIER

Professeur a l'École de Santé Navale

Médecin Spécialiste des Hôpitaux de la Marine

Cancéréologiste de la Fondation Bergonié

Qui ont bien voulu examiner les coupes que je leur soumettais et m'en donner les compte-rendus détaillés et magistraux témoignant ainsi de leur confiance en mon travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI DUVERGEY

Ex Chef de Clinique des maladies des voies urinaires
a la Faculté de Médecine de Bordeaux

Lauréat de la Faculté,
des Hôpitaux et de l'Académie de Médecine

Qui m'a toujours guidé dans le domaine de l'urologie, par ses conseils éclairés et son appui amical.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MURET

Chef de Clinique des maladies des voies urinaires
a la Faculté de Médecine de Bordeaux
(Médaille d'Or)

Lauréat de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux

Qui a bien voulu me soutenir dans mon travail.

A MON CAMARADE J. CARLES

Interne des Hôpitaux

Assistant d'Histologie
a la Faculté de Médecine de Bordeaux

Qui s'est chargé de la confection des microphotographies qui illustrent le texte.

A MESDEMOISELLES LES LABORANTINES

des Laboratoires d'Anatomo-Pathologique
de l'Hôpital Saint-André

et

de la Fondation Bergonié

A la charmante collaboration desquelles je dois la préparation des coupes examinées ou reproduites dans ce travail.

Je remercie tout particulièrement les
LABORATOIRES BORNE
qui ont bien voulu mettre gracieusement
à ma disposition le DISTILBÈNE
nécessaire à mon expérimentation.

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE PAR LE DIETHYLSTILBŒSTROL

DES RÉACTIONS MAMMAIRES AU COURS DU TRAITEMENT

VALEUR ET PRONOSTIC

INTRODUCTION

Ce fût au déclin de l'année 1941 que, démobilisés, à la suite d'une guerre lassante d'abord, tragique ensuite, nous rentrions à Bordeaux pour y poursuivre nos études. Nous étions au seuil de la deuxième année de médecine.

Il fallut toute la tendresse de nos admirables parents et toute la paternelle affection de M. le professeur DUVERGEY dans le service duquel nous assurions un « remplacement d'externe » pour nous donner à nouveau le goût du travail.

M. le professeur DUVERGEY et son chef de clinique, M. le docteur DUVERGEY ont fait notre éducation urologique. Nous connûmes également dans le service, M. le professeur DARGET qui sut immédiatement nous séduire par son extrême courtoisie, sa haute valeur scientifique, sa très grande sureté chirurgicale.

Au terme de nos études médicales, après une deuxième mobilisation de huit mois en Allemagne, conquis décidément par l'urologie, nous sommes revenus dans le service de M. le professeur DARGET, comme externe titulaire cette fois.

M. le professeur DARGET nous proposa alors le présent sujet de thèse. Dès l'abord, il nous parût facile ; par la suite, il se révéla hérissé de difficultés, parmi lesquelles les difficultés matérielles ne furent pas toujours les moindres.

Quel plan avons-nous suivi au cours de notre étude ?

Dans une première partie qui comprend les deux premiers chapitres nous avons retracé succinctement l'histoire du traitement hormonal du cancer de la prostate : d'abord hormones mâles ensuite Diéthylstilbœstrol.

Dans une deuxième partie qui comprend nos deux derniers chapitres, nous avons étudié les réactions mammaires que l'on observe au cours du traitement par le Diéthylstilbœstrol. Considérées jusqu'à ce jour comme bénignes, l'étude des expériences de M. le Professeur LACASSAGNE, l'appui d'une observation de M. le professeur DARGET, nous ont amené à étudier à nouveau la question.

C'est ce qui motive notre expérimentation sur le cobaye et les quelques biopsies que nous avons pratiquées sur le malade.

Et après avoir résumé ce que nous avons fait, on nous permettra de dire ce que nous n'avons pas voulu faire :

Nous n'avons pas cherché à faire un étude chimique détaillée du Diéthylstilbœstrol permettant de classer ce corps parmi les œstrogènes de synthèse, voire de lui assigner une place parmi les carbures-cancérigènes. C'est là un travail que nous avons volontairement laissé dans l'ombre.

Nous avons signalé le rôle primordial de l'hypophyse dans la génèse de l'apparition de la gynécomastie chez les malades atteints du cancer de la prostate. Nous n'avons pas approfondi ce rôle — très complexe et encore à l'étude. —

Nous ne nous sommes pas occupés de malades non atteints de cancer de la prostate, et qui traités cependant par le Diéthylstilbœstrol peuvent présenter des réactions mammaires.

Nous avons limité ce travail à l'étude bien précise des réactions mammaires apparaissant au cours du traitement du cancer de la prostate par le Diéthylstilbœstrol. Nous avons essayé d'en déterminer la valeur et le pronostic simplement en cliniciens, avec l'aide du laboratoire.

CHAPITRE PREMIER

I. — L'antagonisme des hormones sexuelles

Une étude dans l'organisme du rôle de ces éléments de régulation que sont les hormones est à la fois pleine d'intérêt et de difficultés ; si elle permet de comprendre et de suivre un grand nombre de réactions biologiques, par contre, au cours de ces dernières années combien d'interprétations hâtives, contradictoires voire erronées ont été données par des chercheurs — et des plus qualifiés — médecins, biologistes, chimistes.

Plus progressait leur connaissance, plus le rôle des différentes hormones est apparu comme sous le signe de l'interdépendance réciproque des différentes glandes endocrines.

Il existe une harmonie endocrinienne et une fois cette harmonie rompue il sera très difficile de la rétablir.

Certaines de ces hormones sont complémentaires et d'autres antagonistes.

La thérapeutique hormonale du cancer de la prostate repose sur la conception d'un véritable antagonisme entre hormone mâle et hormone femelle au nom duquel des erreurs thérapeutiques paraissent avoir été parfois commises.

Cette duplicité hormonale s'observerait déja lors de la vie intra-utérine. Il suffit d'en croire certains expérimentateurs : en 1935 et 1937 Wolff et Gingliger de Strasbourg, Mme Dantchakoff de Kaunas, Kozelka et Gallagher, d'une part, Willier, Gallagher et Koch, d'autre part, ont poursuivi une série d'expériences d'abord sur les oiseaux ensuite sur les mammifères au premier stade du développement de l'œuf. Elles consistaient à introduire dans l'œuf soit l'hormone mâle (propionate de testosterone) soit l'hormone femelle (folliculine). On réussissait ainsi à infléchir le sexe du futur individu vers le sexe mâle ou le sexe femelle. Pourtant, ce sexe parait prédéterminé par l'X chromosome. Nous sommes donc amenés à conclure que « les « gonocytes possédant des garnitures chromosomiales différentes chez « le mâle et chez la femelle — de même que toutes les cellules soma- « tiques — sont quand même indifférents au point de vue sexuel. « Ils sont, chez le mâle comme chez la femelle génétique, malgré « leur différence de constitution, réceptifs aux deux hormones, mâle « et femelle, et leur orientation sexuelle est uniquement fonction de

« la nature de la sécrétion hormonale sexuelle qui existe à un certain « moment de leur évolution. » Et « seules les glandes à sécrétion « interne génitales, sont les parties spécifiquement mâles ou femelles « de l'appareil génital. » (Ancel).

Ces expériences ont le mérite d'éclairer d'un jour nouveau les phénomènes d'intersexualité.

Dans les urines de l'adulte, quel que soit son sexe, on retrouve également les deux hormones sexuelles : «La femme excrète dans ses « urines une certaine quantité d'hormone masculine tout de même « que l'homme excrète une certaine quantité d'hormone féminine. » L'homme, qui nous intéresse ici, nous apparaît donc, au point de vue sexuel, comme un complexe hormonal au sein duquel s'affrontent testostérone et folliculine. Benoit Gallow et Parkes ont montré que le testicule élabore de la folliculine. Et aussi, d'autres tissus de l'organisme. Les dosages de cette hormone, effectués chez l'animal, et, en particulier dans l'urine des étalons, ont montré des quantités très importantes ; très supérieures en tout cas à celles que révèlent les urines de la jument gravide quelques centaines de fois supérieures aux quantités que révèlent les dosages dans les urines de la jument non gravide. En sorte que « si l'ordre chronologique des découvertes des « hormones sexuelles avait été changé, il eut été bien difficile de classer « la folliculine dans le groupe des hormones dites femelles. » (Girard)

Mais la glande interstitielle du testicule sécrète certes de la testosterone. La cortico-surrénale en élabore également.

Ainsi les deux hormones sexuelles (testosterone et folliculine) cohabitent dans le même organisme. Les modifications du taux de ces hormones par excès ou par défaut entraînent des désordres certains de l'organisme qui supporte de telles fluctuations.

II. — Hormones sexuelles et prostate

Cet antagonisme sexuel fut particulièrement fertile en ce qui concerne le traitement de l'adénome et du cancer de la prostate.

La thérapeutique hormonale de ces deux affections fut inaugurée il y a quelques années et voici comment :

a) *Adénome prostatique et androgènes*

La prostate, glande annexe de l'appareil génital mâle, apparaît chez l'adulte, sous un certain angle, comme un caractère sexuel secondaire.

Embryologiquement, elle est formée de deux parties :

1° Un parenchyme glandulaire, la partie noble, la plus importante de la glande qui est d'origine mâle.

2° Un massif central, fibro-musculaire, au sommet duquel s'ouvre l'utricule prostatique (utérus mâle), qui n'est que le reliquat de la

partie inférieure du canal de MULLER, d'origine femelle, par conséquent.

En 1936, CUNEO, dans une séance de l'Académie de Médecine a soutenu que l'adénome prostatique prenait naissance à partir des glandes annexes utriculaires d'origine mullérienne au même titre que l'utérus mâle. Il appuyait sa théorie sur l'endocrinologie, sur l'embryologie : le développement de cette enclave féminine enfouie au sein d'une glande masculine, la prostate, serait inhibé jusqu'à un certain âge par un taux suffisant d'hormone mâle. L'adénome prostatique ne serait selon M. CUNEO, qu'une hypertrophie des glandes annexes utriculaires. Cette hypertrophie apparaitrait à la suite de la chute du taux de l'hormone mâle. L'hypertrophie prostatique signerait, en somme, une évolution vers l'intersexualité. Des résultats thérapeutiques concluants furent apportés par cet auteur.

A l'encontre de la théorie de M. CUNEO, M. le professeur MARION montra que l'adénome prostatique prenait naissance la plupart du temps en dehors de l'utricule. A telle enseigne que le procédé de prostatectomie de FREYER respecte l'utricule. A l'appui de la critique de M. le professeur MARION on peut ajouter que les procédés les plus modernes de prostatectomie (ceux de M. le professeur MILLIN, de M. le professeur DARGET) respectent souvent cet utricule.

Bien plus, les travaux modernes ont montré que la prostate est d'origine « exclusivement sinusale et non mullérienne dans sa totalité, « y compris la région utriculaire. » (M. THEVENARD). Et l'on considère aujourd'hui que tout ou partie de la glande peut participer à la formation de l'adénome prostatique. Quoiqu'il en soit la thérapeutique hormonale, elle, n'avait pas varié jusqu'à ces plus récentes années : hormones mâles contre adénome et un peu par extension contre cancer.

En 1938, CHAMPY, HEITZ-BOYER et COUJARD montraient que le processus adénomateux était en relation avec des troubles de la sécrétion interne testiculaire ; troubles eux-mêmes dûs à une altération des glandes génitales ; la glande génitale du triton, animal à vie sexuelle saisonnière, est, en effet, soumise à deux processus bien distincts :

1° Un processus de sécrétion que l'on observe pendant la période de vie génitale active.

2° Un processus d'hypertrophie que l'on observe pendant la période de vie génitale inactive.

Ces deux processus ne s'observent pas en même temps et paraissent s'opposer. En tout cas, ils doivent probablement participer d'une modification qualitative ou quantitative des hormones testiculaires au cours de la vie de l'individu.

Peu importe. Le traitement de l'hypertrophie prostatique adénomateuse découlait de ces faits. Il suffisait d'administrer aux prostatiques le principe sécréteur antagoniste du principe hypertrophiant pour voir régresser l'adénome et c'est ainsi qu'avec des extraits testiculaires

d'animaux jeunes, ces expérimentateurs obtinrent, eux aussi, des résultats probants.

Il n'est pas douteux que le traitement de l'adénome prostatique par les androgènes entraîne souvent un bien être certain chez ces malades. Amélioration évidente des signes fonctionnels avec augmentation de la tonicité du muscle vésical ; disparition progressive de la rétention vésicale pouvant aller jusqu'à disparition complète. En outre, le traitement par les hormones mâles agit sur la déficience organique, la déficience sexuelle ; c'est le traitement des troubles de la cinquantaine chez l'homme (asthénie, hypocondrie, fatigabilité cérébrale etc...)

Mais peut-on dire que l'adénome prostatique régresse véritablement sous l'influence de cette thérapeutique ?

Point « à notre connaissance » affirme L. DE GENNES.

b) *Le Cancer de la prostate et les œstrogènes.*

Au contraire, « voici qu'aujourd'hui les biopsies de cancers pros-« tatiques démontrent (il s'agit de l'hormone mâle) son action aggra-« vante. Sa suppression par l'orchiectomie, sa neutralisation, par l'hor-« mone antagoniste apportent à ce même cancer, avec une étonnante « rapidité, l'apparence même de la guérison. » (L. DE GENNES).

Pendant toute la période 1939-1945 où nous avons vécu « en vase clos », où les expérimentateurs français s'engourdissaient, les auteurs anglais et américains montraient tout le bénéfice que l'on peut retirer du traitement du cancer de la prostate par le Diéthylstilbœstrol. Et on essaye cet œstrogène de synthèse dans le traitement de l'adénome prostatique.. Les résultats furent démonstratifs : « Les hormones « œstrogènes semblent avoir une action heureuse aussi bien dans « l'adénome prostatique que dans l'adéno-carcinome ». (L. DE GENNES).

III. — QUE CONCLURE ?

1° Ce qui précède signe un véritable antagonisme entre la testostérone et la folliculine ou leurs dérivés synthétiques. On les a tour à tour employés contre l'adénome et le cancer de la prostate.

2° Il est vrai que les deux affections sont différentes. L'une tumeur bénigne, l'autre tumeur maligne. Mais l'une est aussi la porte cochère par laquelle pénètre souvent l'autre.

3° Faut-il dire que les androgènes n'ont aucune action sur l'adénome prostatique ? Non. Bien souvent il y a une nette amélioration du malade. CHAMPY, HEITZ-BOYER et COUJARD pensent que cette amélioration découle dune augmentation de la tonicité du muscle vésical et de la réapparition chez le vieillard d'un « œdème mucoïde » qui relâcherait le spasme du sphincter vésical. Ce spasme serait dû essentiellement au développement de la formation adénomateuse à l'intérieur du sphincter lisse.

Il est probable qu'il faut ajouter à l'amélioration des signes fonctionnels une amélioration de l'état général et sexuel du malade. D'où bien être général certain.

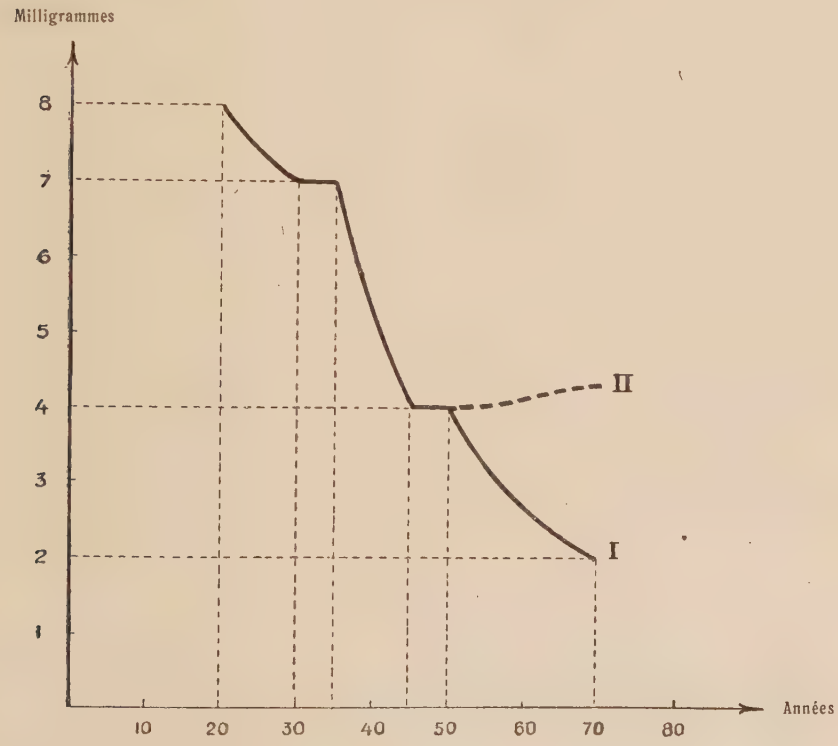
Certains auteurs pensent pourtant que cette thérapeutique pourraît favoriser la dégénérescence néoplasique : « chez l'homme, c'est « l'hormone mâle qui, excessive ou modifiée dans son équilibre vers « cinquante ans ou après cinquante ans provoque ou aggrave le cancer « d'une glande mâle dont le développement même est lié à la testos- « terone. » (L. DE GENNES).

5° Les œstrogènes de synthèse sont, en effet, administrés pour « neutraliser la sécrétion androgène » toujours supérieure à la normale dans le cas de néoplasme prostatique. En tout cas ils ont donné des résultats spectaculaires, nous le verrons. Nous pensons que bien des données du problème nous échappent encore — qui nous ramèneraient aux causes primordiales du cancer.

« Nous pouvons plus que nous ne savons. » (Claude BERNARD).

CHAPITRE II

Les œstrogènes de synthèse semblent agir, dans le cas du cancer de la prostate, en neutralisant l'hypersécrétion d'hormone mâle. Du moins, l'hypersécrétion de cette hormone a été constatée au cours de dosages répétés dans les urines de ces malades. (A. DE SANDOT) dans sa thèse inspirée par M. le docteur DEMANGE.



La courbe I du schéma ci-dessus montre la quantité d'androgènes excrétés par litre d'urine suivant l'âge du sujet normal. La courbe II montre la quantité hypothétique d'androgènes excrétés par litre d'urine chez un vieillard atteint de néoplasme prostatique.

La thérapeutique anglo-américaine, soit par la castration, soit par l'administration de Diéthylstilbœstrol combat cette hyperandrogénurie, entraîne la régression de la tumeur, assure dans la majorité des cas une survie prolongée.

I. — Bref rappel historique

Deux grands noms sont à l'origine du traitement du cancer de la prostate par les œstrogènes de synthèse : Dodds en Angleterre, Huggins en Amérique :

Dodds déclarait dès 1940 que le cancer de la prostate pouvait être guéri par le Diéthylstilbœstrol.

Huggins montrait dans une série d'expériences sur le chien :

1° Que la castration amène une atrophie prostatique,

2° Que l'administration d'œstrogènes aboutit au même résultat.

On pouvait donc penser que la castration, d'une part, ou l'administration d'œstrogènes d'autre part, auraient un effet de régression sur l'adénome ou sur le cancer de la prostate. Les observations dès lors se multiplient particulièrement en Angleterre et en Amérique. Nous nous bornerons ici à citer quelques noms : Herbert, Kahle et Maltry, Clark et Vietz, Herbst, Hodges, Nesbit et Cummings, Ogden et Gestzhof, Kearns, Marquardt et Flaherty, Alyfa et Henderson. Fergusson en Angleterre ; Decoux en Belgique se sont particulièrement intéressés à cette question.

En France, les premières observations ont été publiées par notre maître, M. le professeur Darget et par M. le docteur Duvergey (Société Française d'Urologie séance du 19 février 1945). Ils furent suivis dans cette voie par MM. les professeurs L. Michon, Couvelaire, de Gennes, Cl. Laroche, Kuss, Lœper, Vignalou, Palazzoli, Pugat.

A la lueur de ces travaux, nous nous sommes proposés de faire le point et de schématiser assez brièvement ce qu'est le traitement du cancer de la prostate par les œstrogènes de synthèse.

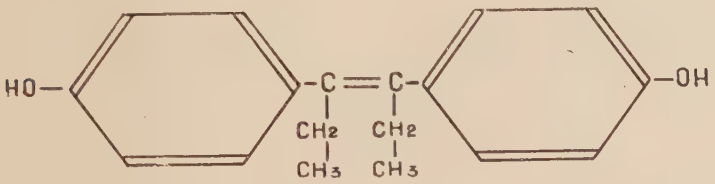
II. — Conduite du traitement

La folliculine fut d'abord essayée ; elle fut peu active. Un œstrogène de synthèse préparé par Dodds et Lawson en 1936 donna des résultats bien supérieurs. Il s'agit du Diéthylstilbœstrol. (Dodds).

a) *Ce qu'est le Diéthylstilbœstrol ?*

C'est un corps cristallisé, blanc, insoluble dans l'eau, mais soluble dans les graisses et leurs solvants (éther, chloroforme etc...), dans les solutions alcalines. Cette dernière proprété facilite son absorption intes-

tinale d'autant mieux que le Diéthylstilbœstrol n'est pas détruit par le foie. Sa formule : « dihydroxy $\alpha\beta$ diéthylstilbène»



b) *Quand doit-on utiliser le Diéthylstilbœstrol ?*

1° *Au stade préventif ?*

Son action est bonne sur l'adénome prostatique. Mais elle ne semble pas empêcher la dégénérescence néoplasique : CLARK avait essayé de prévenir la dégénérescence carcinomateuse d'un adénome prostatique dont on redoutait la transformation néoplasique : échec.

2° *Au stade initial du cancer ?*

L'action du Diéthylstilbœstrol s'émousse affirment certains et l'on a intérêt à conserver ce médicament très actif pour plus tard.

Mais pratiquement, quand peut-on affirmer être au stade initial d'un cancer de la prostate ?

Peut-être dans les cas d'adénomes suspects, malgré le toucher rectal (qui reste hésitant) ; malgré l'urétrographie et les examens anatomo-pathologiques, des copeaux de résection endoscopique.

Mais certainement pas dans le cas du sujet qui consulte pour des troubles urinaires ayant presque atteint leur paroxysme ou qui est en état de rétention complète ; ni dans le cas du malade présentant des douleurs diverses (à type sciatique par exemple), dûes aux métastases osseuses et chez lequel le syndrôme urinaire passe assez souvent au second plan.

De toute façon il est très difficile de dire depuis quand évolue le cancer.

3° Dans la majorité des cas c'est donc à un *stade déjà avancé* de la maladie que l'on utilise le Diéthylstilbœstrol : quand les signes fonctionnels sont accusés (pollakiurie nyctémérale avec résidu important, hématuries, dysurie, douleurs diverses, souvent crise de rétention complète) ; quand l'état général est atteint (amaigrissement, anorexie, langue urineuse etc...) ; quand le doigt rectal découvre une prostate augmentée de volume, déformée d'une dureté ligneuse, noduleuse, asymétrique, mal limitée. Alors, il donne des résultats excellents. Ils deviennent parfois spectaculaires quand le « néo » de la prostate est compliqué de métastases osseuses pelviennes ou rachidiennes.

c) *Quelles sont les doses que l'on peut employer ?*

Il est difficile de répondre à cette question.

En France on a l'habitude de prescrire d'emblée des doses que l'on considère comme fortes : 10, 15 quelquefois 20 milligrammes *pro die*. Ceci afin d'obtenir un effet plus rapide. On diminue ensuite jusqu'à des doses d'entretien de l'ordre de 3 à 5 milligrammes par jour.

Mais que penser de ces doses paraissant fortes alors que les américains prescrivent des doses de l'ordre de 60 à 80 milligrammes et jusqu'à un centigrame par jour ? « Une de nos plus grandes difficultés « est d'employer une dose correcte. Nous avons donné 60 à 80 milli- « grammes par jour. Combien y a-t-il d'excès ou d'insuffisance dans « cette dose, nous ne savons. » (G. F. Moore, C. A. Wattenberg et D. R. Rose).

Est-il donc vraiment impossible de fixer « une dose correcte » pour un malade donné ? Plusieurs moyens de contrôle ont été proposés.

1° On doit diminuer les doses quand disent certains, apparait un signe clinique qu'ils considèrent comme un test : la gynécomastie ; test de féminisation de l'organisme ; preuve que l'équilibre hormonal est déjà rompu en faveur de l'œstrogène.

Pour notre part, nous considérons que la gynécomastie constitue un assez mauvais test de l'action du médicament sur le cancer de la prostate : « Bien des malades souffrent peu de leurs seins, ont peu de « modifications microscopiques et cependant leur prostate cancéreuse « diminue beaucoup de volume. D'autres, au contraire, ont une grosse « augmentation du volume des seins qui sont douloureux — signe « d'une mastite chronique — et microscopiquement ont une hyperplasie « très nette sans que leur prostate diminue de volume ou presque. » (G. F. Moore, C. A. Wattenberg et B. R. Rose).

Nous avons pu nous-même constater ce fait chez quelques malades hospitalisés dans le service de M. le professeur Darget. Nous mettons cela sur le compte d'une réceptivité personnelle de l'appareil mammaire variant d'individu à individu.

2° Nous préférons les dosages répétés des androgènes dans les urines qui permettent de suivre la diminution de l'hyperandrogénurie. A la réalité il nous manque encore un méthode de dosage correcte et pratique de la folliculinémie et de l'hormone mâle dans le sang. Le jour où une telle méthode existera, peut-être pourra-t-on au mieux graduer l'emploi et les doses d'œstrogènes à utiliser.

3° Le dosage systématique des phosphatases dans le sang est un bon test d'activité du Diéthylstilbœstrol sur des cancers de la prostate compliqués de métastases. On voit alors le taux des phosphatases sanguines diminuer.

4° Pour le moment l'idéal est, pensons-nous, de doser le taux des hormones mâles dans les urines, ne pouvant le faire commodément dans le sang. Corrélativement on peut suivre la fonte de la tumeur par le

toucher rectal et sa transformation histologique par l'examen anatomo-pathologique systématique des copeaux prostatiques au cours des résections endoscopiques éventuelles.

Ainsi peut-on se faire une idée assez exacte de la dose de Diéthylstilbœstrol à opposer au cancer.

d) *Faut-il utiliser le Diéthylstilbœstrol à l'exclusion d'autres méthodes thérapeutiques ?*

Il ne nous semble pas. Et la controverse qui oppose ceux qui de parti pris ne veulent pas utiliser le Diéthylstilbœstrol tant qu'une solution chirurgicale peut intervenir à ceux qui tiennent à l'administrer comme acte préparatoire à l'intervention chirurgicale, nous paraît assez vaine. L'état du malade ne peut qu'être amélioré par l'association des deux traitements, traitement général au Diéthylstilbœstrol, traitement local (implantation d'aiguilles de radium, résection endoscopique, si on la juge opportune).

e) *Diéthylstilbœstrol ou castration ?*

En effet, en se basant sur l'expérience princeps de HUGGINS, n'aurait-on pas intérêt à préférer la castration au traitement par le Diéthylstilbœstrol ?

Cette intervention chirurgicale présente quelques inconvénients :

1° En enlevant le testicule on ne tarit pas toute les sources de sécrétion d'hormones mâles. Le tissu cortico-surrénal en sécrète, par exemple.

2° Il s'agit d'une intervention mutilatrice que le malade n'envisage jamais de gaîté de cœur. A moins d'un peu de duperie de la part du chirurgien, car il persiste dans le scrotum un petit moignon appendu au pédicule spermatique. Quant à la castration radiothérapique si elle agit très fortement et très rapidement sur l'élément séminal, elle reste sans effet sur la glande interstitielle radio-résistante. Du moins, les efforts faits dans ce sens jusqu'à ce jour et dont nous avons pu être les témoins dans le service de M. le professeur DARGET et au centre anti-cancéreux se sont montrés négatifs.

Donc, de deux méthodes qui ont les mêmes conséquences thérapeutiques on préfèrera la plus simple et peut être la plus efficace.

Car un traitement par les œstrogènes de synthèse paraît avoir un effet inhibiteur sur les sources multiples de production d'androgènes dans l'organisme contrairement à l'orchiectomie qui s'adresse uniquement aux testicules.

C'est peut-être pourquoi certains chirurgiens américains (NESBIT) qui pratiquaient systématiquement la castration paraissent préférer aujourd'hui le traitement par les œstrogènes.

Toutefois ne peut-on penser que dans certains cas d'échecs du

traitement par le Diéthylstilbœstrol la castration est légitime ? L'orchiectomie est faite parfois la main forcée. L'observation du malade de M. le professeur DARGET que nous retranscrirons plus loin est un exemple de l'utilité de la castration.

Il est même peut être indiqué parfois de compléter un traitement par les œstrogènes pour lequel le malade présente une certaine intolérance par l'orchiectomie.

III. — LES EFFETS BIENFAISANTS DU TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE PAR LE DIETHYLSTILBŒSTROL

Ils sont suffisamment importants pour avoir frappé le grand public. Et nous avons le souvenir d'un crieur de journaux qui, brandissant sa feuille proclamait que le cancer était vaincu !

Que faut-il en penser ?

a) *Les signes fonctionnels :*

La douleur — est très rapidement atténuée au bout de peu de jours et finalement disparaît.

Les troubles urinaires — On note également assez rapidement la disparition des

hématuries (s'il en existe)
de la pollakiurie.
de la rétention.
du résidu.
de la dysurie.

b) *L'état général :* se trouve très amélioré.

Déjà du fait même de l'amélioration des troubles fonctionnels, le malade reprend goût à la vie.

— Augmentation rapide du poids qui participerait à la fois de l'amélioration du malade et de sa féminisation (HUGUENIN et FAUVET).

— La cachexie disparaît de ce fait, si elle existait déjà.

— L'anémie : le taux des globules rouges augmente et revient au voisinage de la normale.

— Les œdèmes, assez fréquents au niveau des membres inférieurs fondent, ceci étant dû peut-être à l'action du médicament sur les ganglions comprimant les vaisseaux.

— Quant aux métastases, elles s'accompagnent de l'augmentation des phosphatases acides dans le sang ; cette augmentation va de pair avec une décalcification avancée des os ayant comme conséquence leur très grande fragilité. Dans de nombreux cas PECK a pu sur l'examen des phosphatases dans le sang et sur le vu des clichés radiographiques affirmer le cancer de la prostate sans doigt rectal.

Hier le traitement utilisé contre ces métastases était avant tout les radiations (roentgenthérapie, curiethérapie). Ces traitements donnaient quelques résultats intéressants, en particulier sur les phénomènes douloureux qui s'atténuaient et pouvaient disparaître.

Aujourd'hui, le traitement physiothérapique est nettement supplanté par la thérapeutique hormonale : « l'aspect radiographique des « os perd son caractère spécifique, bien que les vacuoles osseuses ne se « comblent pas. Et l'ensemble prend un aspect pagetoïde ».

On peut suivre par le toucher rectal la fonte de la tumeur prostatique. La prostate est moins anguleuse, moins ligneuse ; on n'a pas toutefois l'impression d'une « restitutio ad integrum ». Elle reste quand même néoplasique. Mais cependant l'amélioration clinique a été confirmée par les examens anatomo pathologiques : « les cellules carcinoma- « teuses sont profondément modifiées avec retour à la normale. » On reproche à ces biopsies d'être par trop superficielles (copeaux de résection) et de n'avoir de ce fait qu'une valeur assez relative.

En tout cas ce qui précède montre que le traitement du cancer de la prostate par le Diéthylstilbœstrol ou par la castration est peut-être le moyen le plus actif dont nous disposons pour lutter contre ce même cancer. Non, le cancer de la prostate n'est pas vaincu. Il s'agit d'un palliatif puissant qui amène des survies prolongées. « La sorcellerie « n'est pas plus forte » s'exclame M. le professeur Couvelaire. Malgré tout, il y a des échecs évalués à environ 5 %. Sont-ils dûs à une élimination par trop accélérée du Diéthylstilbœstrol ? Sont-ils dûs à l'apparition nouvelle d'hormone mâle, d'origine testiculaire ou extra testiculaire masculinisant à nouveau l'organisme ? Sont-ils dûs à toute autre cause ?

Ces questions restent en suspens.

IV. — Les réactions observées au cours du traitement

a) *L'hyperphosphatasémie*

On a constaté particulièrement dans les cas de cancers de la prostate avec métastases osseuses une élévation du taux des phosphatases dans le sang.

Ces phosphatases sont simplement des diastases qui permettent à partir de certains corps chimiques la mise en liberté de l'acide orthophosphorique :

$$O = P \begin{cases} OH \\ -OH \\ OH \end{cases}$$

Ce dernier, en se combinant avec certains corps qui possèdent des radicaux alcooliques ou phénoliques peut donner deux types d'éthersels :

le diéther-sel : $O=P\begin{cases}OH\\-OR\\OR'\end{cases}$

le monoéther-sel : $O=P\begin{cases}OH\\-OH\\OR\end{cases}$

Ces monoéther-sels sont hydrolysés par un groupe de phosphatases particulières, les phosphomonoestérases (M. le professeur Courtois). Il existe quatre phosphomonoestérases numérotées de I à IV. Elles ont été appelées par extention phosphatases.

Normalement, on retrouve dans le sérum sanguin des traces de phosphatase III, très labile, une quantité décelable de phosphatase II et une quantité plus importante de phosphatase I.

Dans le cancer de la prostate on a constaté souvent une hyperphosphatasémie II (Gutmann) qui se double dans certains cas d'une hyperphosphatasémie I (Algea). Cette hyperphosphatasémie serait proportionnelle à la gravité des lésions et inversement proportionnelle à la durée de survie des malades (Herger et Sauer).

L'importance de la phosphatase II est telle qu'on nous excusera de donner ici quelques-uns de ses caractères :

La phosphatase II n'agit qu'au PH faiblement acide de l'ordre de 5 — 5, 5. Son action est inhibée par le fluorure, le molybdate de sodium. Elle hydrolyse le β glycérophosphate plus rapidement que l'α glycérophosphate.

On la trouve surtout dans la prostate (d'où le nom de phosphatase prostatique qu'on lui donne quelquefois). On la retrouve aussi dans la rate, le rein, le foie, les glandes salivaires, le sperme, les urines de la femme et surtout de l'homme, le sérum sanguin. On la dose dans ce milieu à l'aide d'une méthode mise au point en 1943 par MM. les professeurs J. Courtois et Plumel et inspirée de la méthode de Bodansky avec laquelle on dose la phosphatase I.

Or, la castration, de même qu'une thérapeutique heureuse par les œstrogènes de synthèse a montré une baisse notable de cette hyperphosphatasémie acide. Parfois un retour à la normale. Ce que nous avons pu constater chez nombre de malades en traitement dans le service de M. le professeur Darget et qui retiraient de leur traitement par les œstrogènes tout le bénéfice possible.

b) *Pigmentation scroto-pénienne*

Cette pigmentation a été signalée par Riche assez récemment. Il s'agit d'une tâche « brun chamois » qui apparaît à la face inférieure de la racine de la verge, de forme triangulaire, se prolongeant vers l'avant et vers l'arrière par une fine ligne noire. Pigmentation qui, au demeurant, existe au naturel chez certains individus de peau foncée. S'agit-il d'un test de féminisation allant de pair avec certains caractères

morphologiques qui peuvent apparaître à la longue ? En tout cas, il s'agit d'un phénomène assez peu important et que l'on rapproche du développement de la raie brune de l'abdomen pendant l'état de gestation.

c) *La Gynécomastie*

Est un autre indice de la féminisation de l'organisme. « Cette réac- « tion mammaire manque, en effet, rarement, dans un traitemnt éner- « gique. Elle se traduit par une sensibilité excessive du mamelon et « par l'apparition d'un petit disque épaissi des dimensions d'une pièce « de 1 à 2 francs. » (M. le professeur DARGET).

Cette réaction mammaire est apparue jusqu'à ce jour comme essentiellement bénigne.

V. — En conclusion

1° DODDS en Angleterre, HUGGINS en Amérique, sont à l'origine du traitement du cancer de la prostate par les œstrogènes de synthèse. L'œstrogène utilisé est le Diéthylstilbœstrol découvert par DODDS et LAWSON en 1936.

2° Il semble que l'on ait intérêt à utiliser le Diéthylstilbœstrol dès qu'un cancer de la prostate est diagnostiqué quoique ce soit sur les cancers avancés qu'il donne les résultats les plus spectaculaires.

3° Une des principales difficultés réside dans l'emploi d'une dose correcte qui varie du simple au double ou même au triple d'un pays à l'autre. Nous conseillons les dosages des phosphatases dans le sang, le dosage des hormones mâles dans les urines les touchers rectaux répétés, l'examen des copeaux de résection, afin d'essayer de déterminer cette « dose correcte ». Mais il faut bien le dire, il nous manque encore un méthode de dosage correcte et pratique de la folliculinémie et de l'hormone mâle dans le sang.

4° Il va de soi que l'on a tout intérêt à allier à la thérapeutique générale par le Diéthylstilbœstrol une thérapeutique locale si on la juge opportune.

5° Dans certains cas d'échecs de la thérapeutique par le Diéthylstilbœstrol la castration pourra être employée. Toutefois, le traitement chirurgical parait être inférieur au traitement par le Diéthylstilbœstrol ; il ne s'adresse qu'à la source testiculaire des hormones mâles.

6° Les résultats du traitement sont « merveilleux » dans la majorité des cas. Ils ont fait du Diéthylstilbœstrol la première thérapeutique du cancer de la prostate. Disparition des signes fonctionnels, fonte de la tumeur, relèvement de l'état général, amélioration très importante des métastases.

7° Au cours du traitement on observe :

— une diminution du taux des phosphatases acides, augmenté anormalement surtout dans les cancers de la prostate avec métastases.

— l'apparition d'une pigmentation scroto-pénienne phénomène accessoire participant d'une féminisation générale de l'organisme ainsi que,

— la gynécomastie observée très souvent, considérée jusqu'à aujourd'hui comme une réaction bénigne.

Nous allons voir qu'il faut être un peu plus circonspect à son sujet.

CHAPITRE III

I. — La gynecomastie en clinique

a) *Définition*

Il s'agit d'une hypertrophie d'une ou des deux glandes mammaires masculines assimilant ces glandes aux glandes mammaires féminines tant du point de vue morphologique que du point de vue anatomo-pathologique.

Cette variété de gynandromorphie était déjà connue des Anciens (groupe Oreste et Electre du Musée de Naples... etc...).

Paul d'Egine la baptisa « gynécomastie ».

Renaudin en donna en 1797 la première description médicale. Par la suite Baumgartner dans le traité de chirurgie de Le Dentu et Delbet en donne une excellente description.

b) *Anatomie-pathologique*

Les nombreuses biopsies qui ont été faites révèlent :

— une augmentation du nombre et du volume des canaux galactophores.

— une hyperplasie du tissu conjonctif.

— une répartition féminine du tissu adipeux.

Burgie, Declety, Gruber, Ingleby, Monaschkin, Stieda, Schaumann et Tobler n'ont pas trouvé d'acini dans le tissu glandulaire à la différence de Erdheim, Haenel et Bouchereau etc... et certains même ont trouvé des produits de sécrétion dans les canaux galactophores.

c) *Pathogénie*

Faut-il conserver l'ancienne classification proposée par M. le professeur Binet et acceptée par Jeanneney et le docteur Soubiran, gynécomastie essentielle, gynécomastie secondaire ? Sans doute. Cependant il faut bien dire que la pathogénie des gynécomasties s'est sensiblement éclairée à mesure que la connaissance des hormones devenait plus approfondie.

1. — La gynécomastie survient le plus souvent à la suite d'un déséquilibre entre androgènes et œstrogènes, déséquilibre en faveur des œstrogènes. Mais il s'agit là d'une pathogénie à voie unique qui n'explique pas tout.

2. — Elle peut, en effet, apparaître sous l'influence d'un excès de testostérone. Il s'agit dans ce cas, d'une action paradoxale de cette dernière hormone. Cette action s'explique dans une certaine mesure en évoquant les ressemblances chimiques des deux hormones : testostérone et folliculine. Ces ressemblances orientent la pensée vers la notion de labilité du sexe.

3. — L'apparition de la gynécomastie est liée à l'action combinée de toutes les glandes à sécrétion interne. Le cerveau de ces glandes, l'hypophyse, joue un rôle indiscutable. Son voisinage avec la région infundibulo-tubérienne, fait comprendre la gynécomastie qui se manifeste au cours de certains syndrômes neuro-endocriniens.

d) *Diagnostic*

Quels sont les signes cliniques qui permettent de faire le diagnostic de gynécomastie ?

1. — Une augmentation du volume du sein. Dans les cas parfaits, la glande est elle-même dure. La consistance est celle du sein de la jeune fille.

M. le professeur Darget insiste sur la bilatéralité de la gynécomastie provoquée par l'absorption de Diéthylstilbœstrol. Nous avons vérifié cette bilatéralité avec parfois prédominance à droite ou à gauche.

2. — Une augmentation de la surface de l'aréole avec une coloration plus foncée de cette dernière. Signe, paraît-il beaucoup plus appréciable chez le brun que chez le blond (Huguenin et Fauvet). Quelquefois plusieurs tubercules de Montgomery sont visibles et la pression fait sourdre un peu de sérosité, fait que nous avons vérifié chez l'un de nos cobayes. Assez souvent la gynécomastie est unilatérale.

Chez les cancéreux prostatiques traités par le Diéthylstilbœstrol, le tableau est rarement aussi complet. Dans les cas moyens les seins sont un peu lourds ; à l'inspection le mamelon fait légèrement saillie et sa pigmentation est peut-être un peu plus accusée. La palpation révèle au-dessous du mamelon un petit noyau de tissu dur et lisse. Pour notre part, nous n'avons jamais trouvé d'engorgement ganglionnaire axillaire.

La description qui précède permettra donc un diagnostic rapide avec les tumeurs bénignes ou malignes de la glande mammaire elle-même.

Signalons pour terminer que le sein de l'homme ainsi féminisé peut être le siège de toutes les affections inflammatoires ou néoplasiques observées chez la femme (abcès, kystes, poussées de mastite, adéno-fibromes et même... cancers).

e) *Au cours de quelles maladies rencontre-t-on la gynécomastie ?*

1. — L'atrophie testiculaire consécutive à des causes fort diverses, le traumatisme par exemple, (observation d'Apert et Declety en 1916 : plaie du scrotum par balle). Ou l'infection qui atrophie le testicule : orchites.

De l'atrophie testiculaire on peut rapprocher les cas de gynécomastie au cours des :

2. — Cirrhoses : les observations sont nombreuses (Silvestrini, Fittipaldicorda, Goldzieher, Edmonson, Glass et Soll). La cirrhose atrophie le testicule. Edmonson et Soll étudiant quatorze cas d'individus atteints de cirrhose avec atrophie testiculaire découvrent huit cas de gynécomastie avec hypoandrogénurie et hyperœstrogénurie. Dans certains cas on peut noter une hyperplasie des cellules interstitielles avec dégénérescence de l'épithélium séminal d'où action paradoxale dans ce cas.

3. — La castration surtout bilatérale provoque parfois mais non toujours de la gynécomastie.

4. — Les tumeurs surrénales qui entraînent chez l'homme une hyperproduction d'œstrogènes avec atrophie consécutive du testicule et provoquent bien souvent une gynécomastie.

Nous vérifions donc une fois de plus, que la gynécomastie est bien souvent consécutive à une diminution du taux des androgènes et à l'augmentation du taux des œstrogènes. Il s'agit, en somme, du phénomène contraire à celui observé dans le cancer de la prostate.

Toutefois, les phénomènes ne sont pas toujours aussi simples. On rencontre aussi la gynécomastie dans des affections plus complexes. A l'origine ? Des troubles endocriniens. Mais leur pathogénie est beaucoup plus difficile à préciser :

5. — Les lésions prolifératives du testicule, cancers, chorio-épithéliomes, séminomes, et les observations sont innombrables (Chevassu, Entwistle et Hepp, Heidrich, Fels et Mathias, Prim, Schultze, Bergeret, Carolyi, Millot et Simonnet, Huet et J. W. Budd, Truc, Simoes, Sas etc...) ; on observe très souvent dans ces cas une augmentation considérable de gonado-stimulines ; leur action est comparable à celle de la folliculine. Quant au taux de cette dernière il reste voisin de la normale.

6. — Certaines tumeurs du médiastin, dysembryomes malins possédant des éléments glandulaires et élaborant des sécrétions hormonales et qui donnent eux aussi une réaction d'Aschéim-Zondek positive (Brouet, Triboulet, Lefevre et Ch. Bach etc...).

7. — Certains syndrômes encéphalitiques, cas signalés par Parkon, Milcou et Schachter, Maranon ; cas de méningo-encéphalite-syphilitique (Urechia) ; cas de ramollissement de la région infundibulaire (Urechia et Michalescu).

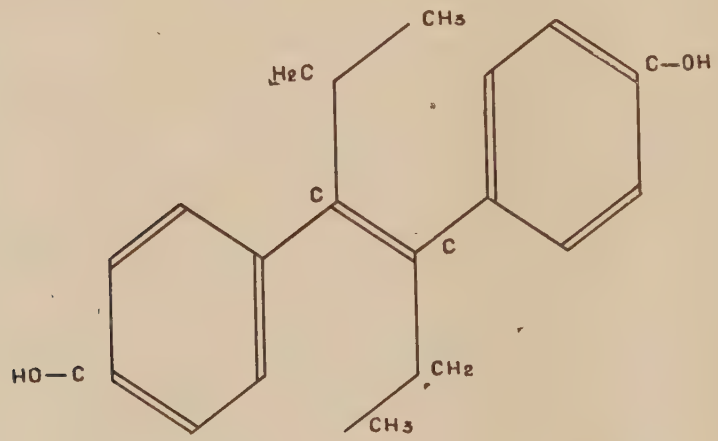
8. — Certains syndrômes endocriniens : hyperthyroïdisme, par exemple ; citons également certains syndrômes hypophysaires : acromégalie, syndrôme adiposo-génital, syndrôme de CUSHING, adénomes hypophysaires chromophobes, angiosarcomes hypophysaires, diabète insipide, gigantisme.

9. — Egalement à la suite de certaines prostatectomies, dans la lèpre etc...

10. — A cette longue liste nous devons ajouter aujourd'hui la gynécomastie apparaissant dans le traitement du cancer de la prostate par les œstrogènes de synthèse.

Nous avons vu les résultats très intéressants de ce traitement qui permettent de supporter assez facilement cette petite difformité ; tous les auteurs l'ont considérée jusqu'à aujourd'hui comme particulièrement bénigne.

Pourtant, à la réflexion, les œstrogènes de synthèse ont une structure chimique qui les apparente aux hormones sexuelles et donc aux carbures cancérigénes. Il suffit d'écrire ainsi la formule du Diéthylstilbœstrol pour faire apparaître le cycle magique du pentène-phénanthrène :



La folliculine et par extension le Diéthylstilbœstrol ne seraient-ils pas capables de provoquer des tumeurs malignes du sein chez l'homme ? En tout cas cette question a depuis vingt ans, suscité de nombreux travaux d'expérimentation sur l'animal.

II. — LES RECHERCHES SUR L'ANIMAL

Dès 1927-1928, le problème se posa nettement ; dans certains élevages de souris où les femelles mouraient presque toutes de cancer du sein, les mâles, eux, n'étaient presque jamais atteints de cette affec-

tion. W. S. Murray, dès cette époque, castra 210 mâles et fit des implantations d'ovaires chez chacun d'eux. Sept d'entre eux présentèrent un cancer de la mamelle.

a) *Les travaux expérimentateurs de M. le professeur* Lacassagne *avec la folliculine*

M. le professeur Lacassagne démontra en 1932 qu'on pouvait provoquer un cancer de la mamelle chez des souriceaux mâles en leur injectant du benzoate de folliculine. Ces expériences eurent une renommée mondiale. Les voici :

M. le professeur Lacassagne utilisa des portées de souriceaux mâles appartenant à la lignée R3 et sélectionnés par Mme Dobrovolskaia-Zawadskaia. Dans la lignée R3 72 % des femelles étaient sujettes à des cancers spontanés de la glande mammaire. Par contre, chez le mâle, pas de tumeur du sein. Les mâles ainsi choisis reçurent des injections hebdomadaires de 300 unités internationales de folliculine.

Sur 12 mâles appartenant à cinq portées différentes de la lignée R3, deux firent des adéno-carcinomes mammaires. Les cancers les plus précoces apparurent à trois mois et demi, quatre mois. Les plus tardifs à dix mois.

Des biopsies furent faites au cours du traitement :

Une coupe d'un sein normal d'un de ces souriceaux montre simplemnt le tissu cellulaire sous-cutané enserrant quelques rares canaux à lumière vide et flasque.

Dans les deux premiers mois, les canaux grossissent et se multiplient. Les canaux primitifs donnent naissance à des canaux secondaires. Les cellules de l'épithélium constituant leur paroi se multiplient par caryocinèses, se disposent en plusieurs couches, sécrètent un abondant produit très acidophile, se répartissant en gouttelettes inégales ; celles-ci mêlées à des cellules desquamées tombent dans la lumière élargie du canal. Cette sécrétion finit par devenir une « abondante pro- « duction amorphe tantôt concrétée en amas volumineux par couches « concentriques, tantôt granuleuse ou apparemment colloïde ».

Au cours des troisième et quatrième mois il y a formation d'acini. Parmi les cellules qui forment l'architecture de ces acini et des canaux secondaires il y a déjà de fréquentes anomalies. On remarque aussi une hyperplasie du tissu conjonctif.

Enfin, au bout de 169 jours de traitement, il s'agit nettement d'un adéno-carcinome.

Ces expériences terminées, encore fallait-il les interpréter. La folliculine, en effet, ne faisait-elle que favoriser le développement de la glande mammaire sur laquelle le cancer se serait greffé du fait de l'hérédité de la lignée ? Ou bien prenait-elle une part active dans la formation de ces adéno-carcinomes ?

Beaucoup d'arguments plaident en faveur de cette dernière asser-

tion. En effet, « l'âge moyen auquel se développent spontanément les « adéno-carcinomes mammaires chez les femelles de la lignée R3 est « d'environ un an. »

Or, l'éclosion du cancer chez les souriceaux en expérience est bien plus précoce et l'injection de folliculine semble, véritablement, l'avoir provoquée.

Par ailleurs une deuxième série d'expériences fut entreprise par M. le professur LACASSAGNE. Elle consistait à traiter « dans les mêmes « conditions que précédemment des portées de souris appartenant à « des lignées où le cancer est très rare. » Tous les animaux en traitement présentèrent, entre le 9me et le 18me mois, donc beaucoup plus tardivement que les premiers des adéno-carcinomes mammaires.

La preuve que la folliculine est capable de provoquer des tumeurs malignes du sein semble donc administrée. Malgré cela nous ne voulons pas clore ce paragraphe sans citer quelques phrases prophétiques de M. le professeur LACASSAGNE (1935) :

« On a toute raison d'espérer que, lorsqu'on sera sorti de la période « actuelle d'empirisme et qu'on saura judicieusement administrer ces « différentes hormones à doses convenables, l'emploi de celles-ci bien « loin de comporter le risque envisagé, pourraît *même servir à prévenir* « *certains cancers*, dans la pathogénie desquels intervient vraisembla- « blement la viciation du jeu des sécrétions hormonales. »

b) *Les travaux étrangers*

A l'étranger, en Amérique, en particulier, de nombreux travaux vinrent confirmer les premières expériences de M. le professeur LACASSAGNE. Les expérimentateurs utilisaient surtout le benzoate d'œstrone sur des animaux divers, le rat et la souris en particulier. Ainsi firent BURUS, WMITZEFF et LOEB, GARDNER, SMITH, C. ALLEN, L. C. STRONG, HARDE, BURROWS et EISEN. Ce dernier montra que des lésions bénignes définitives de la glande mammaire apparaissent chez les rats en traitement par les œstrogènes. Il constata des modifications importantes de l'épithélium des canalicules avec croissance de ces derniers, une fibrose avancée des tissus mammaires le déplacement du tissu adipeux.

c) *Les travaux expérimentaux de M. le professeur* LACASSAGNE *avec le Diéthylstilbœstrol*

En même temps apparaissaient les premiers œstrogènes obtenus par synthèse. « Parmi ces divers composés chimiques doués de pro- « priétés œstrogéniques, le Diéthylstilbœstrol (4 4' dihydroxy α β dié- « thylstilbène) » provoqueraient-il un adéno-carcinome mammaire chez le mâle dans les mêmes conditions que le benzoate de folliculine ? La démonstration en fut faite encore par M. le professeur LACASSAGNE qui très honnêtement déclare : « l'expérience m'a été suggérée et le pro- « duit m'a été fourni par M. SCHŒLLER de Berlin, auquel j'adresse mes « remerciements ». Deux souriceaux mâles de la lignée R3 moururent

l'un et l'autre de cancer de la mamelle apparus très précocement au 84me jour et au 112me jour après le début du traitement, « plus pré-« cocement que dans le cas d'injections des mêmes doses d'œstrone ».

Ces animaux recevaient deux fois par semaine une injection de 25 γ de Diéthylstilbœstrol dissous dans l'huile de sésame.

Conclusion : « Chez les mâles d'une lignée sujette à l'adéno-carci-« nome mammaire ce cancer peut se développer très précocement sous « l'influence de la substance œstrogène artificielle ».

Devant de tels résultats ne peut-on se demander si, par un juste retour des choses, l'administration de Diéthylstilbœstrol ne pourrait provoquer chez l'homme des néoplasmes mammaires ?

III. — Les controles chez l'homme

En janvier 1945, les auteurs américains, G. F. Moore, C. L Wattenberg et D. R. Rose ont étudié, les « modifications des seins « par le Diéthylstilbœstrol au cours du traitement du cancer de la « prostate » (Article du J. A. M. A. 13 janvier 1945). Les glandes mammaires des cancéreux prostatiques en traitement par l'œstrogène firent l'objet de biopsies. Que révèlèrent-elles ?

1. — D'abord le bourgeonnement puis la multiplications des rares canaux galactophores initiaux.

2. — Une profilération de l'épithélium des canaux. Les cellules se développent tellement quant à leur nombre et leur grosseur qu'elles oblitèrent souvent leur lumière. Par contre ces auteurs n'ont pas trouvé trace de produits de sécrétion.

3. — Une hyperplasie nette du stroma conjonctif accompagnée d'un œdème de tous les tissus, en particulier du tissu conjonctif peri-canaliculaire.

Mais jamais ils n'ont noté le moindre indice de transformation néoplasique. En particulier les basales se sont toujours montrées intactes.

G. F. Moore, C. A. Wattenberg et D. R. Rose concluent que « les modifications de la glande mammaire ainsi étudiées ne sont pas « graves... Jusqu'à maintenant nous n'avons pas observé de transfor-« mation maligne de la mamelle et nous doutons que cela puisse être « noté ».

IV. — En Resume

1. — La gynécomastie, bien connue des Anciens, est un diagnostic facile. On pense qu'elle est dûe le plus souvent à un déséquilibre entre testostérone et folliculine. Néanmoins, cette explication n'est pas suffisante, car de nombreuses glandes à sécrétion interne participent à son apparition, en particulier l'hypophyse. Les affections diverses au cours des quelles on la rencontre semblent le démontrer. Ainsi doit-il en être pour la gynécomastie survenant au cours du traitement du cancer de la prostate par le Diéthylstilbœstrol.

2. — Les travaux de M. le professeur LACASSAGNE en 1932, travaux confirmés par la suite à l'étranger, ont montré que la folliculine extraite des urines de la jument gravide cancérisait le sein de souriceaux mâles appartenant à une lignée dans laquelle les femelles mouraient couramment de cette affection. Ayant fait la part de l'hérédité dans l'apparition de ce cancer, l'expérimentateur démontre qu'il est bien dû à l'injection de folliculine.

3. — Le Diéthylstilbœstrol, dernier né de la chimie et dont la formule écrite d'une certaine façon fait apparaître le cycle pentène-phénanthrène risque-t-il de provoquer un cancer de la mamelle chez le mâle au même titre que la folliculine ?

Les travaux ultérieurs de M. le professeur LACASSAGNE avec cet œstrogène de synthèse répondent par l'affirmative.

4. — La négative est l'attitude observée par les américains MOORE, WATTENBERG et ROSE à la suite de leurs travaux sur l'homme. Ces travaux n'ont montré que des lésions bénignes, et on ne connaissait pas dans le monde un cas de cancérisation du sein provoqué par le Diéthylstilbœstrol...

CHAPITRE IV

1. — La cancérisation de la glande mammaire est peut-être un des inconvénients majeurs du traitement du cancer de la prostate par le Diéthylstilbœstrol. Ce problème paraît mis à l'ordre du jour par l'observation suivante empruntée à notre Maître, M. le professeur DARGET :

« N. S... soixante-neuf ans, nous consulte en août 1943 se plaignant « depuis octobre 1942 d'incontinence d'urines la nuit. Il est très amai- « gri, azotémique et sa vessie est en rétention avec distension. La « prostate est petite, ferme, mais sans caractère de néoplasme. Le ma- « lade entre à la clinique et sa vessie est lentement évacuée par une « sonde à demeure. Une résection endoscopique est ensuite pratiquée « qui rétablit la fonction dans des conditions parfaites ; l'état général se « relève complètement dans les semaines qui suivent.

« Mais au bout d'un an la santé s'altère à nouveau avec anémie, « pertes de forces, apparitions de douleurs des membres inférieurs. Le « malade très fatigué, entre à nouveau en observation en décembre 1944 « à la clinique. Très amaigri, le teint blafard, il souffre violemment de « douleurs de la racine des membres inférieurs et des deux bras, ne « trouvant un peu de sommeil qu'après ingestion de calmants ou même « de piqûres. La vessie se vide bien, la prostate reste petite mais « cependant un peu irrégulière et dure, le diagnostic de néoplasme se « trouvant pourtant affirmé par une radiographie du squelette qui mon- « tre des métastases osseuses généralisées à tous les os. Il s'agissait « indiscutablement d'un cancer prostatique dont le diagnostic au début « avait échappé. Le Diéthylstilbœstrol est prescrit à dix milligrammes « par jour ; chose surprenante, dès le premier jour du traitement, le « malade dort sans artifices, et depuis il n'a jamais plus souffert, stu- « péfait lui-même d'être soulagé si complètement et si simplement. Le « malade quitte donc la clinique et les nouvelles qu'il nous donnait « quelques semaines plus tard étaient très bonnes : reprise de l'état « général, appétit dévorant, suppression définitive de toute douleur... « Cependant, en raison des métastases osseuses qui ne paraissaient pas « modifiées nous avions prescrit un traitement discontinu au Distilbène.

« ...A notre retour d'une mission aux Etat-Unis, après cinq mois « d'absence, nous avons revu ce malade qui, en raison de l'intolérance

« progressive à l'œstrogène en avait cessé l'emploi. L'état de nouveau « était redevenu très grave, avec cachexie, azotémie élevée, douleurs « vives du bassin et des cuisses empêchant tout repos. Si localement la « prostate ne manifestait aucune modification nous découvrions l'exis- « tence de deux volumineuses tumeurs mammaires, grosses comme des « mandarines, dures, mobiles sur le plan pectoral. Il n'était pas pos- « sible, en raison de la nature si suspecte de ces deux tumeurs de les « respecter et nous en pratiquions aisément du reste, l'exérèse, com- « plétant cette ablation par celle d'un ganglion de l'aisselle droite. « Mais, en raison de l'état du malade chez qui le Distilbène n'avait eu « qu'une action temporaire, nous terminions par une orchiectomie « bilatérale ».

L'examen anatomo-pathologique de ces tumeurs mammaires bilatérales ainsi que du glanglion de l'aisselle droite fut pratiqué par M. le docteur LEGER, médecin des hopitaux. Le voici :

« L'aspect histologique *des deux tumeurs* mammaires (droite et « gauche) est tout à fait analogue :

« Une zône assez étroite apparaît simplement adéno-fibromateuse. « Sur tout le reste des préparations examinées, l'hyperplasie des cellules « glandulaires est considérable. Il se forme de vastes plages alvéolaires « ou des travées pleines, presque juxtaposées ou séparées par de fines « cloisons conjonctives. Les cellules sont le plus souvent disposées sans « ordre ; parfois on distingue quelques ébauches des tubes glandulaires « dont on n'aperçoit à peine les lumières ; les basales sont tout à fait « inexistantes. On observe des mitoses et des anomalies nucléaires assez « fréquentes. En une région le tissu conjonctif devient plus abondant. « Il existe ça et là des nappes à contours très irréguliers, de fines lamel- « les collagènes de structure fibrillaire repoussant des formations épithé- « liomateuses. Celles-ci d'ailleurs, se disposent parfois en travées que « bordent des lames conjonctives plus ou moins épaisses ; ces aspects « squirrheux sont cependant rares ».

Diagnostic : « Epithélioma atypique alvéolaire présentant quelques « territoires à tendance tantôt adénoïde, tantôt squirrheuse ».

Le ganglion : « Le tissu lymphoïde apparaît remanié. Sur une des « coupes du ganglion, on aperçoit un segment de tissu épithéliomateux. « Celui-ci est parsemé de cellules irrégulières, parfois assez volumi- « neuses, tassées le plus souvent sans ordre. En un point ou deux on « distingue l'amorce de dispositions glandulaires. Il s'agit d'une mé- « tastase ganglionnaire du même type que la tumeur originelle ».

II. — DISCUSSION DE CETTE OBSERVATION

Nous nous permettrons dans ce court paragraphe de discuter l'observation de M. le profesesur DARGET.

Cette observation rapporte un cas de tumeur maligne bilatérale des glandes mammaires étant apparue au cours du traitement d'un cancer de la prostate par le Distilbène.

Cette tumeur maligne est-elle apparue sous l'effet du Diéthylstilbœstrol ?

1. — *Arguments contre :*

Cette observation est unique ; aucun autre cas n'a été publié (à notre connaissance) dans le monde jusqu'à ce jour. Nous ne relevons dans la littérature récente que deux cas de cancérisation de la glande mammaire apparus à la suite d'administration d'œstrogènes mais chez la femme. Ces deux cas d'adéno-carcinomes mammaires ont été publiés dans le journal *American of medical Association* : le premier le 13 mai 1939 par M. ALLABEN : « Adéno-carcinome du sein coïncidant avec une « thérapeutique endocrine énergique ». Le second publié le 20 avril 1940, sous le titre : « La possibilité de production du cancer du sein « par l'administration de substances œstrogènes » par MM. AUCHINCLOSS et C. D. HAAGENSEN. Il s'agit dans ce cas d'une femme traitée par les œstrogènes et dont plusieurs membres de la famille sont cancéreux. Et nous ne pouvons nous défendre de songer à la lignée R3 de M. le professeur LACASSAGNE.

— Donc ce cas isolé ne peut avoir force de loi.

— Il peut s'agir aussi d'une simple coïncidence. M. S... avait le droit de faire, à côté de son cancer prostatique un cancer du sein quoique ce cancer soit une éventualité assez rare chez l'homme... Mais la nature nous oppose parfois des problèmes aussi difficiles.

— Il peut aussi s'être agi d'une tumeur maligne développée sur une glande mammaire déjà féminisée par le Diéthylstilbœstrol. Nous savons, en effet, qu'une telle glande peut être le siège de toutes les affections inflammatoires ou néoplasiques observées chez la femme.

— Il peut enfin s'agir d'une métastase d'un cancer prostatique. Il ne semble pas, cependant. Le cancer de la prostate donne surtout des métastases osseuses.

2. — *Arguments pour :*

L'observation de M. le professeur DARGET est peut-être l'observation princeps de cancer de la glande mammaire pouvant être provoqué chez les cancéreux prostatiques par un traitement au Diéthylstilbœstrol. En effet, les travaux de M. le professeur LACASSAGNE démontrent que des cancers de la glande mammaire peuvent être obtenus chez des souriceaux mâles de la lignée R3 plus rapidement même qu'avec la folliculine naturelle.

La chose est-elle impossible chez l'homme ?

Chez la femme, des cas de cancérisation semblent avoir été observés et qui paraissent dûs à l'administration d'œstrogènes... La thérapeutique du cancer de la prostate par le Diéthylstilbœstrol est-elle suffisamment murie par de longues années d'expérience pour affirmer l'impossibilité du cancer de la glande mammaire chez l'homme ?

— S'agit-il d'une simple coïncidence ? C'est possible, mais le cancer est bilatéral ce qui ne laisse pas de surprendre l'esprit.

— S'agit-il d'une tumeur maligne qui s'est développée sur une glande mammaire déjà féminisée ? Les travaux de M. le professeur LACASSAGNE paraissent répondre par la négative à cette question. Ils ont, en effet, démontré le rôle actif de la folliculine dans la génèse des tumeurs du sein chez les mâles de la lignée R3.

— S'agit-il d'une métastase d'un cancer de la prostate ? Nous ne connaissons pas un pareil essaimage. Il est, d'autre part, assez difficile de répondre car la structure histologique des deux glandes est très voisine.

C'est à cause de cette incertitude que nous nous sommes proposés, à notre tour, d'essayer le Diéthylstilbœstrol sur l'animal.

III. — NOTRE EXPERIMENTATION CHEZ L'ANIMAL

Nous avons pris le cobaye comme animal d'expériences n'ignorant pas qu'il était particulièrement réfractaire à toute cancérisation.

a) Et nous avons injecté quotidiennement des doses très élevées de Diéthylstilbœstrol à cet animal.

Le premier cobaye d'un lot de cinq cobayes mâles paraît être jeune. Il est noir tâcheté de jaune au collier et pèse 590 grammes. Sa marque est le numéro 88. Injections quotidiennes de 2 mg. 5 de Distilbène en solution huileuse.

Légère augmentation du volume des mamelons dès la quatrième injection.

Au bout de neuf jours, l'animal ayant reçu au total 22 mg. 5 de produit actif, la glande mammaire a plus que triplé de volume.

Nous pratiquons alors une première biopsie du sein :

« La préparation comporte deux zones distinctes :

« Une zone glandulaire.

« Un ganglion au sein d'un tissu graisseux.

« 1. — Il n'est pas possible de reconnaître des éléments glandu-
« laires typiques ; subsistent seuls des canaux excréteurs en grand
« nombre par suite du tassement des éléments nobles (réaction du stro-
« ma). Des cellules épithéliales vaguement cylindriques ou cuboïdes
« sont disséminées par petits îlots ou placards sans aucune ordination
« glandulaire. Leurs noyaux sont en général vésiculeux, clairs, multi-
« nucléolés présentant souvent des amitoses et si bien qu'on rencontre
« parfois des cellules multinucléolées.

« Les canaux excréteurs sont de dimensions extrêmement varia-
« bles ; les plus gros prennent une apparence kystique et leurs cellules
« bordantes un aspect endothéliforme. Quelques cellules inflamma-
« toires dans le stroma réactionnel ainsi que quelques lacs sanguins.

« 2. — Le ganglion est complètement remanié et présente de « petites zones d'arborisations d'aspect adénomateux mais avec des « monstruosités évidentes. La réaction réticulaire est marquée ».

Cette première biopsie était encourageante par la rapidité des réactions obtenues et par les transformations histologiques importantes qu'elle relate. Les injections quotidiennes furent donc poursuivies pendant que l'animal était soigné (suture secondaire de la plaie qui s'était désunie).

Après 32 jours d'injections quotidiennes de 2 mg. 5 de Diéthylstilbœstrol, ce cobaye mourait ayant reçu au total 80 mg. de produit actif.

Ses glandes mammaires étaient très hypertrophiées comparables à celles d'une femelle en lactation — c'est-à-dire cinq fois plus grosses au moins que les glandes mammaires d'un cobaye mâle adulte et normal. —

A l'autopsie nous avons été frappés par l'écoulement d'un liquide louche chargé de gouttelettes huileuses à l'ouverture du péritoine.

Tous les organes apparaissent congestifs : le poumon, le foie (piqueté de tâches blanchâtres), la rate.

Tous ces organes sont examinés au microscope qui confirme leur état congestif.

L'architecture de la glande surrénale est bouleversée. Seules les cellules de la zone glomérulaire et de la partie supérieure de la zone fasciculée sont reconnaissables. La rate est congestive avec réticulocytose nette ; le poumon présente une alvéolite fibrino-hémorragique avec endothélite ; le foie présente un bouleversement complet de l'architecture normale : hépatite parenchymateuse avec envahissement de la plus grande partie des cellules par ces lipides.

En somme ce cobaye semble être mort d'ictère grave.

Que révèle une deuxième biopsie du sein ?

« Au sein d'un tissu graisseux abondant se trouvent des acini « glandulaires qui présentent deux modifications principales :

« 1. — Une multiplication de nombre.

« 2. — Une multiplication des assises cellulaires.

« Les cellules elles-mêmes sont beaucoup plus avides d'hémateine « que normalement. Elles sont très basophiles. Leurs noyaux sont plus « gros. Leur forme plus irrégulière. Toutefois, les mitoses sont rares et « on ne distingue pas d'amitoses. Il n'y a du reste pas d'envahissement « d'un stroma très compact, très réactionnel par ces cellules épithé« liales. D'autre part, la formation tubuleuse est partout conservée ».

Le second animal est un assez gros cobaye mâle adulte, blanc et jaune clair, de poids égal à 671 grammes qui reçoit le numéro 34. Injections quotidiennes de 2 mg. 5 de Diéthylstilbœstrol en solution huileuse (Distilbène).

Le quatrième jour à la suite de 4 injections, (au total 10 mg. de

Diéthylstilbœstrol) on constate une tuméfaction légère mais nette du mamelon.

Treize jours après, la réaction mammaire est très apparente. La grosseur du mamelon correspond à quatre fois celle du mamelon d'un cobaye adulte normal. On note surtout à la palpation une tuméfaction sous-mamelonnaire de la grosseur d'une grosse noisette, rénitente et mobile sur les plans profonds. Cette tuméfaction paraît plus importante à droite qu'à gauche.

Le 23 mars 1947, ce cobaye meurt brusquement au cours d'une injection.

Certaines circonstances nous ont empêché d'en faire l'autopsie.

Voici cependant la biopsie de la glande mammaire droite :

« Adénome typique représenté par des éléments à lumière presque « labyrinthique bordée par plusieurs couches de cellules cylindriques « très avides de colorant basique avec noyau volumineux mais ne « présentant jamais de monstruosité. Un véritable corset de tissu « scléreux enserre ces éléments si bien qu'on ne retrouve aucun envahis- « sement du tissu profond. L'adénomatose est très pure. On doit « signaler pourtant qu'il existe aussi des formations kystiques nées « des canaux galactophores démesurément dilatés, bordées par des « cellules tantôt cubiques, tantôt endothéliformes ».

« Tissu inflammatoire dans la profondeur ». En résumé, il s'agit « d'un adénome canaliculaire et végétant avec hyperplasie nette du « stroma conjonctif ».

Le troisième cobaye est presque entièrement noir et pèse 558 grs. C'est le numéro 44. Injections quotidiennes de 2 mg. 5 de Diéthylstilbœstrol en solution huileuse (Distilbène). Comme pour les précédents on note une sensible augmentation de volume du mamelon dès la quatrième injection. Cette gynécomastie ne cesse de s'accroître et dès le 13me jour le mamelon est comparable à celui d'un femelle en lactation. Nous trouvons ce cobaye mort au centre anti-cancéreux le 22 mars 1947 après 72 mg. de Diéthylstilbœstrol injectés. Autopsie immédiate. Prélèvement d'un morceau de foie. Prélèvement des glandes mammaires qui, très augmentées de volume se décollent assez difficilement du plan musculaire sous-jacent :

Foie : « Hépatite extrêmement marquée. Les lésions ont commencé « par une congestion avec une dilatation intense des capillaires gorgés « d'hématies. On note une dégénérescence graisseuse des cellules. Pyc- « nose de certains noyaux. Disparition complète de l'architecture du « foie. Hépatite dégénérative. »

Glande mammaire. Nous donnons ci-dessous différentes interprétations de cette biopsie :

1. — « Dans un tissu fibreux abondant et paraissant compressif « on trouve des amas de cellule typiques et polyédriques avec des

« noyaux un peu irréguliers ; dans ces amas on trouve des groupes « cellulaires qui s'isolent et qui sont cintrés par des linéaments de « collagène. Nous pensons à de l'adénomatose qui réalise par un artifice « de compression extrinsèque fibreuse des aspects pseudo-épithélio- « mateux. (M. le professeur DE GRAILLY).

2. — « Il n'existe que sur un point de la glande des images com- « parables au tissu normal avec quelques acini dilatés et conduits ex- « créteurs. Partout ailleurs les éléments épithéliaux sont constitués par « de petites plages, îlots ou cellules séparées répondant mal aux images « histologiques normales. Ces éléments hypercolorés à gros noyaux « foncés présentent rarement des mitoses mais moins rarement des « monstruosités. On peut affirmer un épithélioma d'origine glandulaire « mais relativement atypique. » (M. le docteur MONTCOURIER).

Nous donnons des reproductions microphotographiques de cette coupe au faible et fort grossissement, page 55.

Le quatrième cobaye est blanc et pèse 611 grammes. C'est le numéro 54. Injections quotidiennes de 2 mg. 5 de Diéthylstilbœstrol en solution huileuse (Distilbène). Réaction mammaire évidente à la cinquième injection. Mais cet animal présente en cours de traitement une maladie cutanée que nous ne cherchons pas à préciser. Le douzième jour il avait reçu au total trente mg. de Diéthylstilbœstrol. Biopsie de la glande mammaire droite :

« La préparation est constituée en majeure partie par du tissu « graisseux, du sang et de la fibrine. Seuls sont représentés des élé- « ments épithéliaux, des vestiges de canaux excréteurs et deux ou « trois acini glandulaires, présentant simplement une tendance à l'adé- « nomatose. L'inflammation intercellulaire est représentée par de nom- « breux polynucléaires, des lymphocytes et des éléments jeunes du « tissu conjonctif ».

Le cinquième cobaye blanc et noir pèse 582 grammes. C'est le numéro 99. Injections quotidiennes de Diéthylstibœstrol en solution huileuse (Distilbène). Réaction mammaire visible dès la cinquième injection. Le 10me jour biopsie de la glande mammaire gauche :

« Dans un stroma conjonctif par places assez dense, en d'autres « plus lache et associé à du tissu adipeux, on trouve de nombreux « canaux galactophores disposés en groupes plus ou moins serrés.

« Au niveau de ces canaux, il existe une hyperplasie assez mar- « quée. Leurs cellules sont, en effet, volumineuses, cylindriques avec « un fort noyau parfois en mitose. Dans quelques cas, les cellules se « disposent en deux ou trois strates.

« Par ailleurs on ne note pas d'infiltration cellulaire dans le stroma « conjonctif. Il n'y a pas non plus de métaplasie.

« En somme, il s'agit d'un adénome canaliculaire et végétant. » (M. le professeur DE GRAILLY).

« Reproduction microphotographique de cette coupe, page 54. »

Ce cobaye fut perdu quelques jours après.

b) La testotérone aurait d'après certains auteurs (MM. LACASSAGNE et RAYNAUD) une action inhibitrice sur le développement de la glande mammaire, hormis bien entendu son action paradoxale. Cette action inhibitrice paraît se manifester par l'intermédiaire de l'hypophyse — comme l'action hypertrophiante des œstrogènes.

Nous nous sommes donc demandés si en faisant varier en plus ou en moins le taux des hormones mâles par rapport à une même dose d'œstrogène injectée nous n'obtiendrons pas des réactions mammaires moins ou plus fortes. Autrement dit, l'action du Diéthylstilbœstrol sur la glande mammaire ne serait-elle pas influencée par une variation en plus ou en moins du taux des androgènes dans l'organisme ? Une augmentation de ce taux peut, en effet, contrebalancer l'action du Diéthylstilbœstrol sur la glande mammaire. Une diminution de ce taux peut faciliter au contraire son action.

Nous avons pris un deuxième lot de cinq cobayes adultes.

Nous avons pratiqué sur deux d'entre eux la ligature des canaux déférents. L'opération de STEINACH paraît agir, en effet, en stimulant la glande interstitielle du testicule et en augmentant le taux des hormones mâles dans les urines — du moins comme le montrent les observations de trois malades opérés autrefois par M. le professeur DARGET et qui ont présenté une hyperandrogénurie.

Ces cobayes ont reçu les numéros 72 et 60.

A l'inverse nous avons castré deux autres cobayes pensant diminuer ainsi dans leur organisme le taux des androgènes en en supprimant la source principale. Ces cobayes ont reçu les numéros 18 et 30.

Enfin, le numéro 43 est un cobaye normal, témoin.

Dès guérison, injection quotidienne de 1 mg. 25 de Diéthylstilbœstrol en solution huileuse (Distilbène).

Macroscopiquement les premières réactions apparurent dès la 4me injection sur les cobayes numéros 72, 18 et 30.

Les cobayes numéros 60 et 43 ne font une réaction mammaire nette qu'à la 6me injection.

Interruption de l'expérience à la 10e injection. La réaction mammaire la plus apparente paraît être présentée par le cobaye n° 72 (ligature des canaux déférents).

Le microscope paraît confirmer ces réactions.

Le cobaye numéro 72 présente plusieurs tubes glandulaires assez dilatés à paroi épaisse et végétante au milieu d'un stroma réactionnel déjà assez important.

Les cobayes numéros 18 et 30 présentent quelques tubes glandulaires un peu hyperplasiés au milieu d'un tissu adipeux assez abondant.

Les cobayes numéros 43 et 60 ne présentent qu'une légère multiplication des tubes glandulaires.

Nous voyons donc que les réponses sont fort diverses. Et contre toute attente c'est le cobaye qui a subi la ligature des canaux déférents qui a fait la réaction la plus vive.

Il est très difficile de conclure sur une pareille expérience qui, pour être démonstrative, devrait être faite sur de nombreux animaux. Peut-être aussi certains éléments nous échappent comme le taux réel des androgènes dans l'organisme des animaux opérés.

Malgré cela nous pensons qu'il faut tenir compte, dans la génèse de l'apparition de l'hypertrophie mammaire chez les individus traités par le Diéthylstilbœstrol d'un important facteur de réceptivité personnelle variant de sujet à sujet.

Voici les tableaux synoptiques de ces deux séries d'expériences :

TABLEAU SYNOPTIQUE
DE LA PREMIERE SERIE D'EXPERIENCES

Cobaye N°	Poids	Dose journalière	Dose reçue au totsl	Durée du traitement	Réactions mammaires
88	590 grs	2 mmgr. 5	80 mmgrs	32 jours	X X X X
34	671 grs	id.	65 mmgrs	26 jours	X X X
44	558 grs	id.	72 mmgrs	29 jours	X X X X X épithélioma ?
54	611 grs	id.	30 mmgrs	12 jours	X X
99	582 grs	id.	25 mmgrs	10 jours	X X X

TABLEAU SYNOPTIQUE
DE LA DEUXIEME SERIE D'EXPERIENCES

Cobaye N°	Poids	Traitement antérieur	Dose journalière	Dose reçue au total	Durée du traitement	Réactions mammaires
43	622 grs	0	1 mgr. 25	12 mgr. 5	10 jours	X X
72	598 grs	Lig. des canaux déf.	id.	id.	id.	X X X X
60	653 grs	id.	id.	id.	id.	X X
18	603 grs	Castration	id.	id.	id.	X X X
30	587 grs	id.	id.	id.	id.	X X X

N. B. — La lettre X signifie +

IV. — Nos contrôles chez l'homme

A la suite de ce travail sur l'animal nous avons essayé de fixer les altérations de la glande mammaire consécutives à l'administration de Diéthylstilbœstrol chez l'homme. Voici les observations de quelques malades atteints de cancer de la prostate, traités par le Diéthylstilbœstrol et auxquels nous avons fait une biopsie de la glande mammaire. Nous donnons au cours de chaque observation le compte-rendu anatomo-pathologique de cette biopsie.

Observation I

C. E... entre pour la première fois dans le service en octobre 1945 pour symptômes de rétention chronique avec hématuries terminales. Au toucher rectal la prostate est un peu augmentée de volume. Peut-être est-elle ligneuse par endroits ? On pratique une vasectomie bilatérale avec succès ; l'injection de lipiodol dans le bout vésiculaire des canaux déférents est facile ; la radiographie des vésicules séminales montre que celles-ci sont parfaitement injectées. On note très rapidement une amélioration de l'état fonctionnel de ce malade. Le résidu est de 60 cc. A sa sortie de l'hopital on lui prescrit un traitement au Distilbène à raison de 10 mg. de produit actif par jour.

En février 1946, le malade revient de lui-même à l'hôpital à cause d'une gynécomastie importante à prédominance gauche. Le toucher rectal pratiqué montre une prostate à peine augmentée de volume ; elle est lisse dans son ensemble, sauf en avant et à droite où il existe un noyau dur. La partie gauche antérieure est également dure et douloureuse sans qu'on puisse mettre en évidence un noyau aussi net qu'à droite. La vésicule séminale gauche est dure et peu perceptible à la palpation. Le malade urinait presque parfaitement et ne souffrait pas. Néanmoins on lui demande le suspendre un temps son traitement au Distilbène du fait de la gynécomastie importante qu'il présente et qui, sans être suspecte, le gêne.

Le 3 octobre 1946, C. E... revient à l'hôpital parce que ses mictions sont troublés depuis un mois : à nouveau pollakiurie et douleurs à la miction. Après urétrographie qui montre un urètre postérieur étroit et rigide on pratique le 25 octobre 1946 sous rachi-anesthésie une résection endoscopique. La lèvre postérieure du col vésical apparaît un peu saillante. On l'abrase au résecteur de manière à la mettre sur le même plan que la vessie. L'examen des copeaux de résection met en évidence cette fois un adéno-épithéliome de la prostate.

Aussi, le 22 novembre 1946, par voie hypogastrique et sous anesthésie générale à l'éther on met en place dans l'extrémité vésicale de l'urètre un tube en caoutchouc contenant cinq aiguilles de trois milligrammes de radium. La température est de 38, 38/5 les cinq premiers jours. On fait des instillations de pénicilline. Le sixième jour ablation des aiguilles. Suppression de la sonde hypogastrique, le quinzième jour.

La plaie se ferme. Malgré celà les urines restent fétides ; la prostate est très douloureuse ainsi que les mictions, qui sont pénibles. On est obligé de laisser une sonde urètrale à demeure.

Le traitement au Distilbène est continué et même intensifié puisque l'on donne à ce malade 30 mg. de Diéthylstilbœstrol *pro die*.

Le 19 mars 1947, on pratique une biopsie du sein droit de ce malade. La glande mamaire est, en effet, un peu augmentée de volume. Le mamelon est saillant et de coloration plus foncée que la normale. A la palpation on constate l'existence d'une calotte sphérique dure du diamètre d'une pièce de 2 francs et sous-mamelonnaire. On prélève un fragment de ce tissu dur, criant sous le couteau. En voici l'examen anatomo-pathologique :

« Dans un tissu fibro-conjonctif dense on trouve quelques tubes « excréteurs à tendance franchement kystique ; ces derniers sont dilatés « et plus ou moins ramifiés. L'épithélium présente une certaine « hyperplasie avec quelques figures de mitoses mais les basales sont « toujours respectées et il n'y a pas de signes de dégénérescence épithé- « liomateuse.

« En somme, hyperplasie épithéliale et conjonctive sans signe de « dégénérescence maligne ».

« Microphotographie page 54. »

Nous n'avons pu déterminer au total la quantité de Distilbène absorbée par ce malade depuis le début du traitement. L'état du malade ne s'améliore d'ailleurs pas : les urines sont toujours troubles. La plaie hypogastrique qui s'était fermée présente une fistule que l'on dilate afin de placer à nouveau une sonde hypogastrique. En outre, ce malade se plaint depuis quelque temps d'alternatives de diarrhée et de constipation. Le toucher rectal montre finalement l'existence d'une tumeur de l'ampoule rectale. Un état sub-occlusif s'installe. Le malade est transéaté dans le service de M. le Professeur Papin où il arrive dans un état d'occlusion presque complète. On pratique une anus iliaque sans grand espoir ; le faciès est intoxiqué, le pouls incomptable. D'ailleurs E. C... meurt le lendemain.

Observation II

D. G... 62 ans, entre à l'hôpital le 14 décembre 1942 en rétention avec mictions par regorgement ; en effet, à son entrée, le malade présente un globe vésical remontant jusqu'à l'ombilic. Il ressent aussi des douleurs vives dans le membre inférieur gauche avec œdème des deux membres inférieurs apparu il y a peu de jours.

Au toucher rectal la prostate est volumineuse, de la grosseur d'un citron. Sa surface est irrégulière, bosselée, avec disparition du sillon médian. Par endroits, elle est de consistance ligneuse.

On vide la vessie à l'aide d'une sonde à débit ralenti. Une radiographie du bassin montre l'absence de métastases osseuses pelviennes.

Taux de l'urée dans le sang : 0 gr. 62.

Les urines sont infectées contenant des cristaux ammoniacaux-magnésiens, une flore microbienne abondante et de nombreux bacilles type colibacille.

Une urétrographie est faite le 16 décembre 1942 ; elle montre un urètre postérieur rétréci, refoulé vers la droite par la tumeur prostatique sur une longueur de trois centimètres environ.

Devant les symptômes urinaires de ce malade le docteur H. DUVERGEY pratique le 6 janvier 1943 une résection endoscopique :

Examen anatomo-pathologique des copeaux de résection : « Suivant les points la richesse des tubes glandulaires est plus ou moins « grande. Quant aux éléments cellulaires ils sont un peu atypiques, « métaplasiés, à petites cellules sur plusieurs plans. Toutefois, la limitante est respectée dans l'ensemble. De sorte qu'on a l'impression « — en ces points du moins — d'une tumeur hyperplasique et métaplasiée suspecte mais non d'une tumeur franchement épithélioma-teuse ».

Les urines restent cependant très chargées : lavages vésicaux. La sonde qui se bouche est changée plusieurs fois. Enfin les urines s'éclaircissent. Le 15 janvier 1943 le résidu est de 125 cc. Le 20 janvier 1943 nouvelle urétrographie : l'urètre postérieur a été élargi par le résecteur. Il n'y a plus ce défilé filiforme que l'on constatait sur la première urétrographie. D'ailleurs le résidu n'est plus que de 60 cc. et le malade sort de l'hôpital le 21 janvier 1943, sa miction étant à peu près parfaitement rétablie.

Il revient trouver le docteur DUVERGEY le 9 octobre 1944 à sa consultation privée. A ce moment D. G... urine toutes les demi-heures la nuit et toutes les heures le jour. Le résidu est de 600 cc : c'est-à-dire que le malade est en rétention presque complète.

Le 23 octobre 1944, le docteur H. DUVERGEY prescrit un comprimé de Distilbène V par jour. Et déjà le malade ne se lève plus que cinq fois par nuit au bout de quelques jours. Son résidu vésical n'est plus que de 375 cc.

Le 19 novembre 1944 ce résidu n'est plus que de 125 cc. Il y a donc amélioration considérable de l'état du malade.

Au mois d'octobre 1945, les mictions se font à nouveau douloureuses et impérieuses. Le malade urine huit fois par nuit. Le docteur DUVERGEY conseille à nouveau l'hospitalisation. Il entre à l'hôpital le 21 décembre 1945. A son entrée la prostate est un peu augmentée de volume, présentant un gros noyau en bas et à gauche et en arrière et à droite. Par ailleurs elle est mal limitée.

Le taux des phosphatases est de 4, 2 unités BODANSKY.

On intensifie le traitement au Distilbène ; une urétrographie est faite le 12 février 1946 ; elle montre un urètre postérieur étroit, tor-

tueux. On pratique une vasectomie bilatérale et une résection endoscopique. La radiographie des vésicules séminales après injection de lipidiol montre que celles-ci s'injectent bien. Elle montre aussi l'existence de calculs vésicaux. Le malade quitte le service ayant recouvré des mictions à peu près normales. Le taux des phosphatases est de 2, 6 unités Bodansky le 11 février 1946.

Le malade est revu le 10 mars 1947 à la demande de M. le professeur Darget afin d'étudier son état.

D. G... continue son traitement au Distilbène. Au toucher rectal la prostate est augmentée de volume, dure, bosselée. Le résidu est de 30 cc. Cependant les seins sont un peu lourds, douloureux. Particulièrement le sein gauche où l'on trouve un petit disque dur sous-mamelonnaire. On pratique une biopsie de ce sein :

« Il existe une hyperplasie portant à la fois sur le tissu conjonctif « et sur les conduits excréteurs. Le tissu conjonctif, en effet, est très « abondant formé de lamelles collagènes nombreuses ; çà et là, entre « ces lamelles, on trouve des éléments cellulaires fusiformes de type « fibrocyte. En quelques points le tissu conjonctif devient plus lache, « les fibrilles collagènes sont plus fines, les éléments cellulaires con- « jonctifs sont plus nombreux.

« Les formations tubulées sont disposées en groupes ; souvent ces « tubes sont dilatés et il existe une hyperplasie épithéliale marquée, « certains se rapprochant du type galactophore. Mais aucun point, « on ne trouve le signe de transformation maligne. »

« Cet aspect est celui d'un adéno-fibrome du sein avec hyperplasie « des tubes galactophores. »

Le malade sort de l'hôpital le 8 avril 1947.

Observation III

L. R... 59 ans entre dans le service le 7 mars 1947. Présente depuis 8 ans de la pollakiurie nocturne qui s'est intensifiée depuis 8 mois (le malade urine une dizaine de fois par nuit). Douleur à la miction avec sensation de plénitude rectale. En outre, à son entrée, il présente une douleur sourde continue, dans la région hypogastrique s'irradiant au pli de l'aine, à la hanche gauche, et à la partie postero-supérieure de la cuisse gauche ; douleur à type sciatique. Ce malade n'a jamais eu d'hématuries.

Les antécédents génitaux sont chargés : syphilis il y a 25 ans traitée par le novarsenobenzol. Blennorragie vers la même époque compliquée d'orchite droite.

A l'examen :

Bon état général ; la tension artérielle : maxima 18 minima 7 indice oscillométrique 9.

Taux de l'urée dans le sang : 0 gr. 30.

Réaction de BORDET-WASSERMANN : négative.

Le testicule droit est augmenté de volume, un peu douloureux avec un gros épididyme induré.

Au toucher rectal on découvre une prostate dure, ligneuse, mal limitée avec un lobe droit plus augmenté de volume.

L'urétrographie rétrograde au lipiodol montre un urètre prostatique filiforme, contourné.

La radiographie simple du bassin ne montre aucune altération osseuse. On entreprend dès l'arrivée du malade dans le service un traitement intensif au Distilbène : 20 mg. par jour et *per os*.

Le 28 mars 1947 implantation de 2 tubes de radium de 10 mg. dans un drain en T.

Le 1er avril 1947 on retire le radium.

Le 5 avril 1947 apparition de crises douloureuses très violentes presque subintrantes. Douleurs à type de brûlures au niveau du gland et du périnée. Puis les crises vont en s'espaçant. Les douleurs se calment et cessent complètement le 5 mai lorsqu'on retire la sonde urétrale. Mais apparition d'un œdème du membre inférieur droit qui disparaît à la suite d'une immobilisation de dix jours.

Le malade présentant une légère gynécomastie à la suite de son traitement au Distilbène nous pratiquons le 4 juin 1947 une biopsie de la glande mammaire gauche après absorption totale depuis le début du traitement de 1700 mg. de Distilbène. En voici le compte-rendu :

« Dans un tissu fibro-conjonctif assez dense, on trouve des grou-
« pes de tubes excréteurs nettement hyperplasiés. Chaque tube se
« trouve plus volumineux que normalement avec une lumière assez
« importante et des parois épaisses au niveau desquelles on peut distin-
« guer quatre à cinq couches cellulaires. Il existe quelques mitoses
« mais pas d'anomalies nucléaires nettes, pas de monstruosités. Les
« basales sont bien respectées. Parfois l'épithélium de ces tubes excré-
« teurs a une tendance à se montrer végétant.

« Diagnostic : Adéno-fibrome de la glande mammaire ».

Observation IV

D. J... 45 ans a été déjà hospitalisé dans le service de M. le docteur DUVERGEY en 1939 pour hématuries s'accompagnant de température vespérale et d'amaigrissement important.

A son entrée, l'examen physique révélait :

— Un rein droit douloureux à la palpation ;

— Un point costo-lombaire droit évident.

Au toucher rectal la prostate était très légèrement augmentée de volume mais souple. Le toucher n'étant pas douloureux.

Soupçonnant une bacillose rénale en évolution on entreprit toute une série d'examens :

Cystoscopie qui montra une bonne capacité vésicale. La vessie était saine dans son ensemble sauf dans la région trigonale qui était rouge. Les deux orifices urétéraux étaient également rouges.

Une urétéro-Pyélographie rétrograde bilatérale ne montrait aucune image anormale.

La division des urines montrait une élimination correcte de l'urée, des chlorures et de la phénol-sulfone-phtaléine des deux côtés.

L'examen cyto-bactériologique des urines divisées ou totales ne montrait pas de pus ni de bacilles de Koch mais quelques hématies.

L'inoculation au cobaye se révélait négative.

Le malade sortait de l'hôpital avec un traitement que nous n'avons pas pu préciser. Il est revu le 18 octobre 1943. Bon état général puisqu'il a repris 3 kilos depuis 2 ans. Mais on note toujours une pollakiurie nocturne assez peu importante il est vrai.

Au mois de juin 1946 les symptômes d'une affection prostatique se precisent. La pollakiurie devient importante : le malade urine 8 à 10 fois par nuit. Sensation de pensanteur périnéale. Hématurie au mois d'octobre 1946.

A ce moment le malade est revu par M. le professeur DARGET qui ordonne un traitement au Distilbène à raison de deux dragées de Distilbène V par jour (soit 10 mg. de Diéthylstilbœstrol *pro die*) avec interruption du traitement cinq jours par mois.

Ce malade nous est adressé par M. le professeur DARGET au service d'urologie de l'hôpital du Tondu au mois de juin 1947.

Ses symptômes urinaires sont considérablement améliorés. Le malade n'urine presque plus la nuit ; il vide bien sa vessie.

Au toucher rectal, la prostate est un peu augmentée de volume avec des coulées ligneuses qui s'étendent en haut vers les vésicules séminales.

Mais il est surtout porteur d'une gynécomastie bilatérale importante :

Les seins sont très augmentés de volume ; leur grosseur est comparable à celle d'une petite mandarine. A la palpation on sent une masse arrondie dure, sous-mamelonnaire mais bien libre du plan pectoral sur lequel elle glisse parfaitement ; son diamètre est un peu plus grand que celui d'une pièce de cinq francs. La palpation attentive du creux axillaire ne révèle pas de ganglions. Ce malade avait pourtant interrompu son traitement vingt jours auparavant.

Nous pratiquons immédiatement une biopsie de la glande mammaire gauche :

« L'hyperplasie conjonctive est considérable ; elle entoure des

« groupes de canaux excréteurs qui sont également hyperplasiés, quel-
« quefois dilatés et un peu ramifiés. En certains points on relève des
« aspects dendritiques et déjà presque suspects. Par place, il existe une
« légère infiltration inflammatoire autour de certains tubes.

« En résumé, adéno-fibrome avec forte hyperplasie du tissu con-
« jonctif ».

Observation V

Au moment de terminer ce travail, il nous a été donné d'étudier un malade dont l'observation est fort intéressante ; nous nous défendons, toutefois, d'en tirer aucune conclusion en raison de la faible quantité de Distilbène absorbée. Voici cette observation :

V. C... a déjà été hospitalisé dans le service de M. le professeur DARGET en août 1946 pour adénome prostatique.

A son entrée le malade est en rétention complète avec distention.

Il présente une température de 38° — 38° 5.

Au toucher rectal la prostate est très augmentée de volume et comparable à la grosseur d'un citron avec un lobe gauche plus gros. Mais nulle part on ne trouve de consistance ligneuse.

De toute évidence, on est en présence d'un adénome typique de la prostate.

On vide donc la vessie à l'aide d'une sonde à débit ralenti que l'on laisse à demeure et on institue un traitement de 160.000 unités de pénicilline par jour pendant 15 jours.

Le 6 septembre 1946 M. le professeur DARGET pratique sur ce malade une prostatectomie en un temps avec drainage périnéal selon son procédé personnel.

Les suites opératoires sont excellentes :

Au 5me jour, suppression de la sonde ballon ; cicatrisation rapide de la plaie périnéale.

Au 13me jour, suppression de la sonde urétrale et lever le même jour ; le résidu est de 75 cc.

Le 24 septembre 1946, le malade sort de l'hôpital en excellente condition 18 jours après l'opération.

Pendant deux ou trois mois, le malade se porte très bien et ne ressent aucun trouble. Au début, cependant, les urines n'étaient pas très claires ; elles se sont clarifiées par la suite avec un traitement à base de bleu de méthylène. Depuis quelques rares brûlures à la miction mais sans intensité appréciable.

Dans le courant du mois de novembre 1946 et pendant un mois environ ce malade suit un traitement au Distilbène à raison de 10 mg. de Diéthylstilbœstrol par jour.

Au mois de janvier 1947, le malade ressent de vagues douleurs

à type de brûlure au niveau du sein gauche et simultanément il perçoit à la palpation une petite masse ronde et dure qui roulait sous la peau, douloureuse à la pression mais pas de façon insupportable si bien qu'il n'y prête pas grande attention.

Pendant deux mois cette tumeur grossit et devient de plus en plus douloureuse — spontanément douloureuse même à tel point qu'une nuit le malade est obligé de se faire sur le sein gauche des compresses humides chaudes.

Il est revu finalement dans le service de M. le professeur DARGET le 4 juin 1947.

L'examen physique précise qu'il s'agit d'une tumeur de la grosseur d'une mandarine, située à peu près immédiatement sous le mamelon ; très dure, ne donnant pas l'impression d'adhérer à la peau mais semblant se développer en profondeur. Cette tumeur est douloureuse spontanément et à la palpation. V. C... compare ces douleurs à des « sensations de brûlures et de piqûres ».

En outre, une exploration attentive du creux axillaire révèle sur la face interne de celui-ci un ganglion de la grosseur d'une petite noisette et roulant sous le doigt.

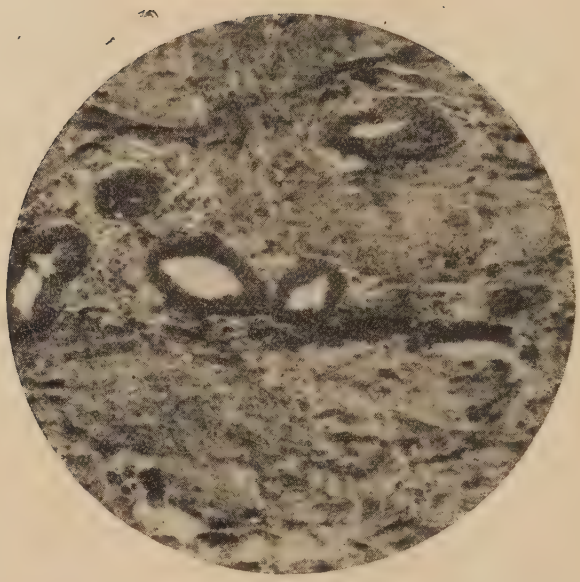
Devant l'aspect alarmant de cette tumeur nous en pratiquons immédiatement une biopsie. En voici le compte-rendu :

« Dans un tissu fibro-conjonctif dense, on trouve de nombreuses « plages arrondies à contours irréguliers et comblées de cellules en « général disposées sans ordre, présentant des mitoses et des anomalies « nucléaires. Parfois on trouve le reste d'une disposition glandulaire « avec des cellules cylindriques tapissant la paroi de la cavité, mais la « lumière se trouve envahie par des proliférations épithéliales tout à fait « anarchiques.

« Il s'agit d'un épithélioma cylindrique surtout atypique et tendant « à la forme alvéolaire ».

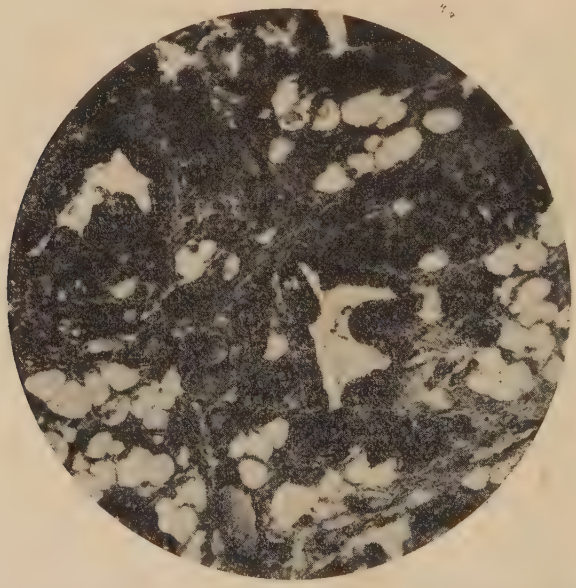
On opère ce malade le 4 juin 1947 :

Incision de WILLY-MEYER qui passe largement au delà de la tumeur. La veine axillaire est facilement libérée ; il n'y a pas de ganglions adhérents à elle. La peau n'a pu être refermée complètement ; il persiste une demi paume de la main non recouverte. Dans la pièce, il existe trois ganglions que l'on fait examiner.



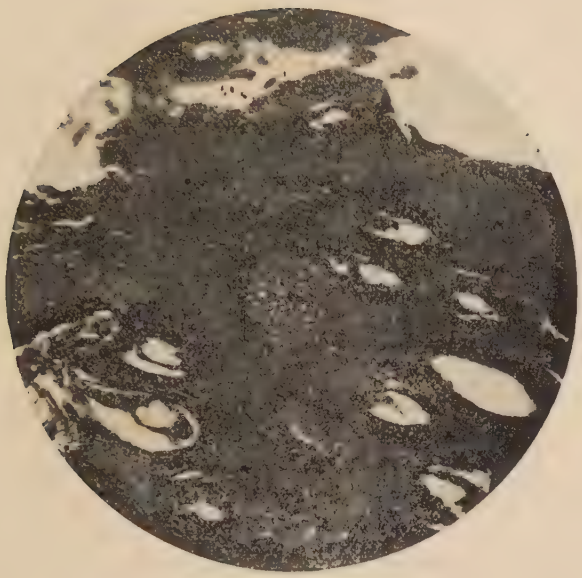
C. E... Biopsie de la glande mammaire. Réaction adéno-fibromateuse à la suite d'un traitement au Diéthylstilbœstrol pour cancer de la prostate.

(Voir page n° 46)

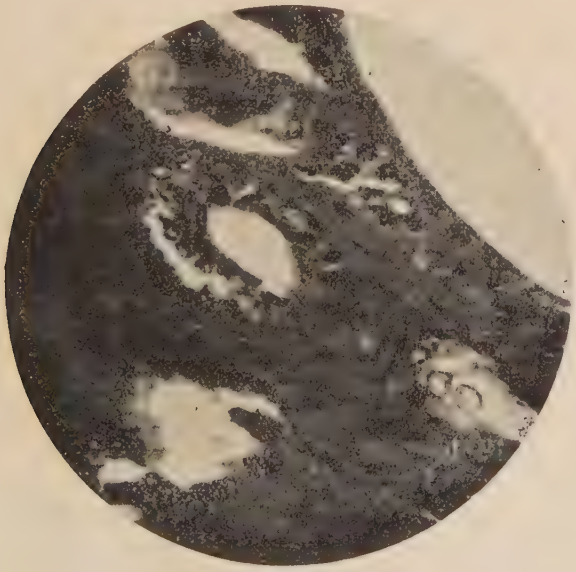


Cobaye n° 99. — Biopsie de la glande mammaire. Adéno-fibrome après injection de 25 mg. de Diéthylstilbœstrol.

(Voir page n° 43)



COBAYE N° 44. — Prolifération assez marquée avec polystratification et basales mal dessinées. Cellules à gros noyaux irréguliers.
(Voir page n° 42)



COBAYE N° 44. — Même coupe au fort grossissement.
(Voir page n° 42)

V. — En conclusion

1. — L'observation de M. le professeur Darget transcrite au début de ce chapitre semble poser une question thérapeutique d'une brulante actualité : Le Diéthylstilbœstrol peut-il, dans certains cas, provoquer une tumeur maligne de la glande mammaire ?

A cette question nous avons essayé de répondre.

II. — *Par une expérimentation sur le cobaye.*

Utilisant de fortes doses (2 mg. 5 de Diéthylstilbœstrol par jour) nous avons obtenu :

a) Localement une réaction mammaire toujours visible par l'augmentation de volume du mamelon dès les cinq premières injections.

Les examens microscopiques successifs de biopsies de la glande mammaire des animaux injectés ont montré :

1° Dans tous les cas une réaction adéno-fibromateuse plus ou moins nette suivant la durée des injections (prolifération des canaux galactophores, multiplication des assises cellulaires de ces canaux avec parfois quelques monstruosités cellulaires, vive réaction du stroma conjonctif dans un cas, réaction ganglionnaire).

2° Dans un cas s'agit-il d'un épithélioma ? (Voir page n° 42).

b) Une déficience très prononcée de l'état général se caractérisant par une altération très marquée de tous les organes prélevés par autopsie ; en particulier nous avons pu remarquer des phénomènes d'hépatite grave paraissant avoir entraîné la mort dans deux cas au moins.

c) La dernière série d'expériences sur l'animal propose de faire varier le taux des hormones mâles dans l'organisme par rapport à une quantité donnée de Diéthylstilbœstrol injecté dans un même temps. Elle semble conclure dans le sens d'une réceptivité individuelle de la glande mammaire.

III. — *Par quelques biopsies chez l'homme.*

Ces biopsies ont été faites sur quatre malades traités par le Distilbène et qui parmi dix autres malades présentaient une réaction mammaire assez importante.

L'examen microscopique a — dans chacun des cas — révélé une réaction adéno-fibromateuse assez importante. Nous donnons une reproduction microphotographique d'une des coupes examinées. Cette réaction est à rapprocher, pensons-nous, des réactions mammaire bénignes que nous avons obtenu sur le cobaye.

IV. — Malgré cela notre expérimentation sur le cobaye et nos

constatations cliniques ne permettent pas de conclure de façon absolument catégorique.

L'expérimentation sur l'animal, la clinique confirmée par le laboratoire chez l'homme montrent qu'un traitement par le Diéthylstilbœstrol provoque assez facilement une adéno-fibromatose de la glande mammaire.

Y a-t-il possibilité de transformation néoplasique ?

Il semble que oui d'après l'observation de M. le professeur DARGET et d'après l'expérimentation de M. le professeur LACASSAGNE.

Quant à nos propres expériences, elles méritent d'être reprises sur une plus grande échelle étant donné l'importance de la question, car elles posent le problème de la bénignité ou d'un danger réel du traitement par le Diéthylstilbœstrol.

V. — En somme notre travail semble imposer la nécessité d'une surveillance très attentive des malades traités par le Diéthylstilbœstrol. En cas de réactions mammaires fortes il faut — pensons-nous — avoir toujours présente à l'esprit la possibilité d'une dégénérescence néoplasique de la glande mammaire.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

I. — Les hormones sexuelles jouent un grand rôle dans l'équilibre hormonal de l'individu adulte.

On retrouve dans les urines de chaque individu des hormones masculinisantes et des hormones féminisantes. Ces hormones sont antagonistes.

II. — On a proposé tout d'abord de traiter l'adénome ou le cancer de la prostate par l'administration d'hormones mâles, en pensant que l'éclosion de ces deux affections était dûe à une diminution par trop importante du taux de ces hormones dans l'organisme.

III. — Ce traitement entrainait un bien être certain dans les deux cas du fait de l'amélioration évidente de l'état général et sexuel tout en combattant assez efficacement la rétention vésicale.

IV. — Cependant les recherches anglo-américaines (MM. Dodds et Huggins) de ces dernières années ont montré que la castration ou que l'administration d'un corps à action œstrogène, le Diéthylstilbœstrol (4 4' dihydroxy $\alpha\beta$ diéthylstilbène) avaient une action d'arrêt sur le développement du cancer de la prostate parfois même une action presque stérilisante. Cette action temporaire, parfois inconstante élève cependant ces deux traitements au premier rang de la thérapeutique du cancer de la prostate.

V. — Toutefois, les expériences de M. le professeur Lacassagne ont montré que les souriceaux mâles de la lignée R_3 traités par la folliculine naturelle présentaient un cancer de la glande mammaire. D'autres souriceaux mâles de la lignée R_3 traités par le 4 4' dihydroxy $\alpha\beta$ Diéthylstilbène présentèrent aussi un semblable cancer.

L'observation de M. le professeur Darget rapportant un cas de néoplasme bilatéral de la glande mammaire étant apparu au cours du traitement d'un cancer de la prostate par le distilbène semble confirmer le danger de cancérisation du sein sous l'influence d'une telle thérapeutique œstrogénique — contrairement à ce que pensent MM. Wattenberg, Moore et Rose.

VI. — Notre expérimentation personnelle montre que si l'on injecte quotidiennement au cobaye adulte mâle de fortes doses de Diéthylstilbœstrol (2 mg. *pro die*) on observe :

1° Une atteinte importante de l'état général, caractérisé par :

— un amaigrissement important.

— l'apparition d'hépato-néphrite grave entraînant la mort au bout de trente jours en moyenne.

2° L'apparition constante de réactions mammaires fortes type adéno-fibrome.

3° Dans un cas l'apparition « d'un épithélioma d'origine glandu- « laire relativement atypique » ? ?

VII. — Ces résultats expérimentaux sont à rapprocher :

1° Des cas de cancérisation de la glande mammaire obtenus expérimentalement par M. le professeur LACASSAGNE chez des souriceaux mâles de la lignée R_3 et traités par le Diéthylstilbœstrol.

2° Des réactions mammaires observées chez le cancéreux prostatique traité par le Diéthylstilbœstrol et dont nous rapportons :

a) un cas de néoplasme bilatéral de la glande mammaire (observation de M. le professeur DARGET).

b) Quatre cas personnels de réactions adéno-fibromateuses typiques de la glande mammaire contrôlés par biopsie sur dix malades observés.

VIII. — Le Diéthylstilbœstrol s'impose donc comme premier traitement du cancer de la prostate par ses effets parfois presque curatifs.

Mais il peut présenter certains dangers qu'une longue expérience thérapeutique n'a pas encore eu le temps de préciser.

IX. — Voici donc les conclusions générales pratiques qui semblent résumer ce travail :

1° Il est difficile de déterminer la dose efficace de Diéthylstilbœstrol à administrer à chaque cancéreux prostatique. La « dose correcte » variant dans chaque cas ne peut être déterminée que par une observation fréquente du malade, faite de touchers rectaux répétés, d'urétrographies rétrogrades, de dosages de phosphatases dans le sang, d'examens extemporanés des copeaux de résections endoscopiques éventuelles, de dosages du taux des hormones mâles dans les urines puisqu'il nous manque une méthode rapide et pratique de dosage de ces hormones dans le sang.

2° Ce traitement n'exclut pas la mise en œuvre d'autres procédés thérapeutiques tels qu'implantations d'aiguilles de radium, résections endoscopiques facilitant la miction etc...

3° Mais, chez tout malade atteint d'un cancer de la prostate et traité d'une manière continue par le Diéthylstilbœstrol, il est nécessaire de surveiller très attentivement :

a) l'état général car il n'est pas impossible que certaines cachexies secondaires imputées uniquement au cancer de la prostate participent

à la fois de ce même cancer et d'une thérapeutique œstrogène exagérée.

b) les réactions des glandes mammaires qui existent presque toujours au cours du traitement un peu intensif et qui aboutissent très souvent à l'édification d'un adéno-fibrome typique.

Ces réactions mammaires, loin d'être un test d'efficacité du médicament sur le cancer de la prostate semblent dépendre d'une réceptivité individuelle de l'appareil mammaire au médicament et constituent, dans certains cas, une entrave sérieuse à une intensification pourtant nécessaire du traitement.

4. — La possibilité de dégénérescence néoplasique de la glande mammaire n'est pas exclue au moins chez certains prédisposés.

5. — La castration semble donc indiquée chez des malades cancéreux prostatiques qui présentent au cours de leur traitement par le Diéthylstilbœstrol des réactions mammaires par trop importantes ou inquiétantes.

6. — Toutefois, il est à retenir que l'orchiectomie paraît être un mode de traitement inférieur aux œstrogènes de synthèse ; elle ne supprime que la source testiculaire des hormones mâles dans l'organisme. Les œstrogènes de synthèse, au contraire, semblent avoir un effet inhibiteur sur *toutes les sources de ces hormones* ; ils paraissent être d'une efficacité plus grande puisque le taux des phosphatases dans le sang baisse d'une manière plus importante chez les malades qui subissent un traitement au Diéthylstilbœstrol.

7. — Chez les malades orchiectomisés l'emploi des œstrogènes en faible quantité — dans la limite de tolérance de ces malades — est donc peut-être indiqué afin d'accentuer encore l'amélioration obtenue par ce traitement chirurgical.

BIBLIOGRAPHIE

1 — Allaben (G. R.) et Owen (E). — Adéno-carcinome du sein coïncidant avec une thérapeutique endocrine énergique. (J. A. M. A. 112 13 mai 1939.)

2 — Aonslender. — Un cas de gynécomastie très prononcée. *Revue Française d'endocrinologie* 13 298 — 304 Août 1935.

3 — Auchincloss (H) et Haagensen (C. D.). — La possibilité de production du cancer du sein par l'administration de substances œstrogéniques. J. A. M. A. n° 16, 30 avril 1940. P. 1517 1523.

4 — Bergeret, Carolyi, Millot, Simonnet. — Cancer métastatique du testicule — Gynécomastie — Etude hormonale. 849 (1937).

5 — Binet. — Gynécomastie essentielle. P. M. n° 70, 31 août 1932.

6 — Bonser (G. M.). — Effect of œstrone administration on mammary glands of male mice of two strains differing greatly in their susceptibility to spontaneous carcinome. J. Path and Bact. 421 : 169-181 janv. 1936.

7 — Burrows. — Carcinome mammal occuring in a male mouse under continued treatment vith œstrin. Am. J. Canc., 1935 24 613 616.

8 — Champy, Heitz-Boyer et Coujard. — Mécanisme d'action des hormones mâles sur l'hypertrophie prostatique P. M. 56, 13 juillet 1938.

9 — Champy *et* Coujard. — Action des hormones sexuelles sur la prostate. C. R. Soc. Biol. 1937 127 632.

10 — Champy, Heitz-Boyer et Coujard. — L'action des hormones sexuelles sur la prostate. *Bull. de l'Acad. de Médecine* 1937. 118 p. 93.

11 — Collin. — Les hormones.

12 — Coujard. — Thèse Paris 1937.

13 — Courtois (J). — Les phosphatases dans le cancer de la prostate. *Semaine des hôpitaux de Paris* 15-21 avril 1946.

14 — Couvelaire. — Evolution des idées concernant le traitement du cancer prostatique. *Paris Médical* 10 août 1945.

15 — Cramer (W). — Hormonal étiology of breast cancer Am. J. Cancer 38-463-472, April 1940.

16 — Cramer (W) Horning (E. S.). — Expérimental production of breast cancer by œstrin. *Lancet I :* 247-249 1 feb. 1936.

17 — Cuneo. — De l'origine endocrine de l'hypertrophie prostatique. C. R. Acad. de Méd. 1er décembre 1936.

19 — Darget (R) et Duvergey (H). — Quelques cas de néoplasmes de la prostate traités par le Distilbène (Sté Française d'Urologie — Séance du 19 fév. 1945. In Journal d'Urologie T. 52 n° 10, 1944-1945, p. 219-225.

19 — Degand. — Les métastases osseuses du cancer de la prostate. *Paris Médical* 10 août 1945.

20 — Dunn. — Stilbœstrol induced gynecomastia in male. J. A .M. A. 115, 2263-2264, december 28 1940.

21 — Edmonson, Glass et Soll. — Gynecomastia associated with cirrhosis of liver. *Proc. Soc. Expr. Biol. Méd.* 42-97-99 october 1939.

22 — Eisen (M. J.). — The occurence of bening and malignant mammary lesions in rate treated with crystalline œstrogen. *Cancer research* 2 632-644, 1942.

23 — Entwistle (R. M.) et Hepp (J. A.) — Testicular chorio-épithélioma with gynecomastia and complete pregnancy reactions (J. A. M. A.) 104 395-396, 2 february 1935.

24 — Fericelli. — Considérations cliniques et pathogéniques sur la gynecomastie. Thèse Marseille 1938.

25 — Fey (B) — Conclusions et indications thérapeuthiques dans le traitement du cancer de la prostate. *Semaine des hôpitaux de Paris* n° 15, 21 avril 1946.

26 — Gardner (W. N.) ,Smith (G. M.), Allen (C.) et Strong. — Cancer of mammary glands induced in male mice receeving œstrogenic hormone (Arch. Path. 21-265-272 march 1936).

27 — Gennes (de). — Le traitement hormonal du cancer de la prostate. *Semaine des hôpitaux de Paris* 15-21 avril 1946.

28 — Gennes (de) et Laroche (C. L.). — Le traitement hormonal du cancer de la prostate. P. M. n° 13, 31 mars 1945 p. 103-165.

29 — Ginestie (J.). — Le Diéthylstilbœstrol dans le traitement du cancer de la prostate. C. R. de la Société des sciences médicales et biologiques de Montpellier, Séance du 29 mars 1946. *In Montpellier Medical* T. 29 et 30 n° 3 mai-juin 1946 p. 176-179.

30 — Guillemin, Bertrand et Godot. — Un cas de gynécomastie. Sté de Méd. de Nancy T. LXV n° 20, 15 nov. 1937.

31 — Harde (E). — Influence des hormones et des vitamines dans la production des adéno-carcinomes mammaires chez la souris. C. R. Biol. 1934 p. 166-199.

32 — Heitz-Boyer. — Poussée d'hypertrophie mammaire (mammite) chez un homme à la suite d'ingestion d'hormones sexuelles mâles. *Mémoires de l'acad. de Chir.* n° 10, séance du 16 mars 1938.

33 — Hoffmay (W. J.). — Hormone therapy of male breast hypertrophy (Am. J. Cancer 36, juin 1939).

34 — Huguenin (R) et Fauvet (J). — Quelques effets et conséquences dans le traitement des épithéliomas prostatiques par le Diéthylstilbœstrol. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.* Séance du 5 juillet 1946 n° 24-25 p. 396-398.

35 — Jeanneney et Soubiran. — Du féminisme ; à propos d'un cas de féminisme avec gynécomastie. *Journal de Médecine de Bordeaux* 115, 369-378, 2/9 avril 1938.

36 — Joyeux (R). — Acétate de testostérone et affections mammaires. C. R. de la Société des Sciences Médicales de Montpellier. Séance du 22 mars 1946. *In Montpellier Médical* T. 29 et 30 n° 3 mai-juin 1946 p. 169.

37 — Kuss. — Traitement du cancer de la prostate. Acad. de Chir. séance du 16 janvier 1946.

38. — Lacassagne. — Statistique des différents cancers constatés dans des lignées sélectionnées de souris après action prolongée d'hormones œstrogènes *Bull. Assoc. Française pour l'étude du cancer.* 27-96-116, février 1938.

39 — Lacassagne. — Influence d'un facteur familial dans la production par la folliculine de cancers mammaires chez la souris mâle. C. R. Biol. 1933 114-427.

40 — Lacassagne. — Comparative study of carcinogenic action of certain œstrogenic hormones. Am. J. Cancer 28, 735-740. Dec. 1936.

41 — Lacassagne. — Sur la pathogénie de l'adéno-carcinome mammaire de la souris. C. R. Biol. 1934 115 937.

42 — LACASSAGNE. — Un cancer d'origine hormonale, l'adéno-carcinome mammaire de la souris. *Paris Médical* 1935 n° 25, 233-240.

43 — LACASSAGNE. — Etat actuel du problème de l'adéno-carcinome mammaire de la souris dans ses rapports avec les hormones. *Paris Médical* 2-9 mars 1940 n° 9, 10 p. 85.

44 — LACASSAGNE. — Hormones œstrogènes et adéno-carcinome mammaire de la souris. C. R. Soc. Biol. 122 : 183-184 1936.

45 — LACASSAGNE. — Apparition d'adéno-carcinomes mammaires chez des souris mâles traitées par une substance œstrogène synthétique. C. R. Soc. Biol. 129 641 648 1938.

46 — LACASSAGNE. — Les cancers produits par les substances chimiques exogènes. *Actualités scientifiques et industrielles* 1003 1946.

47 — LAVNIK et PREMRU. — Résultats expérimentaux au sujet de l'action cancérigène du Stilbène. *Index analyticus cancerologiae* 44 45 page 23.

48 — LINHART (R.A.). — Eude clinique de la gynécomastie. Thèse de Nancy 1936.

49 — LIPSCHUTZ (A) et IGLESIAS (R). — Multiples tumeurs utérines et extra-génitales provoquées par le benzoate d'œstradiol. Soc. Biol. séance du 12 nov. 1938.

50 — LIPSCHUTZ. — Endocrine aspects of anti-tumoral defense. Revue Canadienne de Biol. février 1943 p. 92.

51 — LISSER. — Case of adrenal cortical tumor in adult male causing gynecomastia and lactation. Endocrinology 20, 567-569, July 1936.

52 — LŒPER, VIGNALOU et TREMOLIERES. — Pigmentation des organes génitaux par le Diéthylstilbœstrol C. R. Soc. Biol. 9 juin 1945

53 — LŒPER et VIGNALOU. — Traitement du cancer de la prostate par le Diéthylstilbœstrol. *Le Progrès Médical* n° 22, 24 novembre 1945 p. 371-373.

54 — MACQUET, LAFRANCE et WEMEAU. — Cancer de la prostate et Diéthylstilbœstrol. *Echo Médical du Nord* n° 7, juillet 1946, page 149.

55 — MARSAUDON. — Contribution à l'étude de la gynécomastie. Thèse de Paris 1939.

56 — MICHON (L). — Traitement du cancer de la prostate par les œstrogènes. *Journal Belge d'Urologie* octobre 1946.

57 — Michon (L) et Wynalek (W). — L'emploi du Diéthylstilbœstrol dans le traitement du cancer de la prostate. Acad. de Chir. Séance du 12 décembre 1945.

58 — Michon (L). — Observation de malades atteints de cancer de la prostate et traités par le Diéthylstilbœstrol. Arch. de l'Acad. de Chir. n° 408.

59 — Mochlig (R. C.). — Pituitary tumor associated with gynecomastia. Endocrinology 13, 529, 532 December 1929.

60 — Monier-Vinard, Caridroit et Brunel. — Gynécomastie bilatérale avec atrophie des testicules. Etude hormonale. *Soc. Med. des Hôpitaux de Paris* 3e série 53e année n° 21, 21 juin 1937, séance du 11 juin 1937. page 857.

61 — Moore (G. F.) Wattenberg (C. A.) et Rose (D. R.). — Les modifications mammaires dûes au Diéthylstilbœstrol au cours du traitement du cancer de la prostate. (J. A. M. A. vol 127 n° 2 13 janvier 1945 p. 60-63.)

62 — Mosinger. — La carcino résistance du cobaye ; réticulo-endothélioses, scléroses et tumeurs conjonctives expérimentales obtenues par l'administration répétée de facteurs hormonaux, notamment œstrogènes. Acad. de Méd. séance du 23 juillet 1946.

63 — Nesbit (R. M.) et Cummings (H). — Cancer de la prostate traité par l'orchiectomie. Soixante cas observés six mois au moins après l'opération.
J. A .M. A. 1942 CXX p. 1109-1111.

64 — Orven (S.E.). — Sex hormones, carcinogenics and stérols. (quart Rev. Biol. 340-347 sept. 1937).

65 — Palazolli — Le traitement du cancer de la prostate par l'hormonothérapie et la castration. *Paris Médical* n° 22, 10 août 1945, p. 247-249.

66 — Parkon-Milcou et Schachter. — Sur un cas de gynécomastie. *Revue Française d'endocrinologie,* oct. 1935.

67 — Parkon et Schachter. — Nancy. Un cas de gynécomastie d'origine vraisemblablement hypophysaire. *Paris Médical* n° 34, 21 août 1937.

68 — Pugeat (H). — Le traitement hormonal du cancer de la prostate. *Journal de Médecine de Lyon* n° 630, 5 avril 1946. Pages 271-274.

69 — Rambert (P). — Gynécomastie. *Paris Médical* n° 27, 6 juillet 1946.

70 — Ravault (L), Roche (L), Gallet (J) et Carrier (P). — Le traitement hormonal des métastases osseuses du cancer de la prostate. Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, séance du 9 avril 1946. *In Lyon Medical* n° 32 du 11 août 1946, p. 88-92.

71 — Richard. — Traitement du cancer de la prostate par les agents physiques. *Semaine des Hôpitaux de Paris* 15-21 avril 1946.

72 — Sandot (A. W.). — Du Stilbœstrol et des androgènes dans le cancer de la prostate. Thèse Bordeaux.

73 — Sas (L). — Seminoma and Gynecomastia. *Brit. J. Urol.* 3-31-40, march 1931.

74 — Schachter. — Gynécomastie avec obésité et acromégaloïdo-hypersomnie. *Schweiz. Medicin wochens.* an 70 n° 16 p. 357, 20 Avril 1940.

75 — Schuster (G) et Desbordes (J). — Les œstrogènes de synthèse. *La Libre Pharmacie,* 30 novembre 1946 n° 19.

76 — Truc (E). — Tumeur mixte du testicule soupçonnée et découverte grâce à une gynécomastie douloureuse. *Bull. et mémoires de la section d'endocrinologie.*

77 — Tuchmann. — Lésions testiculaires à la suite d'injections d'œstrogènes. C. R. Soc. Biol. 1936, 122, p. 1239.

78 — Urechia (C. I.) et Tepasu (E). — Hermaphrodisme alternant (Hermaphroditismus — verus lateralis) avec gynécomastie. Examen microscopique de la glande droite. P. M. 41, 2026-2063, 20 décembre 1933.

79 — G. L. — Le traitement du cancer de la prostate par le Diéthylstilbœstrol. *Journal des Praticiens* n° 12, 30 avril 1946, p. 93 et 94.

80 — X... — Diéthylstilbœtrol et cancer de la prostate. *La France Médicale* n° 4, avril 1946, page 10.

81 — L. G. — Quelques faits nouveaux sur le traitement du cancer de la prostate par les œstrogènes de synthèse. *Journal des Praticiens* n° 26, 20 septembre 1946, p. 206 et 207.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 11

CHAPITRE PREMIER

I. — L'ANTAGONISME DES HORMONES SEXUELLES 13

II. — HORMONES SEXUELLES ET PROSTATE 14

a) Adénome prostatique et androgènes 14

b) Le cancer de la prostate et les œstrogènes 16

III. — QUE CONCLURE ? 16

CHAPITRE II

I — BREF RAPPEL HISTORIQUE 20

II — CONDUITE DU TRAITEMENT 20

a) Ce qu'est le Diéthylstilbœstrol 20

b) Quand doit-on utiliser le Diéthylstilbœstrol ? 21

c) Quelles sont les doses que l'on peut employer ? 22

d) Faut-il employer le Diéthylstilbœstrol à l'exclusion d'autres méthodes thérapeutiques ? 23

e) Diéthylstilbœstrol ou castration ? 23

III. — LES EFFETS BIENFAISANTS DU TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE PAR LE DIETHYLSTILBŒSTROL 24

a) Les signes fonctionnels 24

b) L'état général 24

IV. — LES REACTIONS OBSERVEES AU COURS DU TRAITEMENT .. 25

a) L'hyperphosphatasémie 25

b) Pigmentation scroto-pénienne 26

c) La Gynécomastie 27

V. — EN CONCLUSION 27

CHAPITRE III

I. — La gynécomastie en clinique 29
a) Définition 29
b) Anatomie pathologique 29
c) Pathogénie 29
d) Diagnostic 30
e) Au cours de quelles maladies rencontre-t-on la gynécomastie ? 31
II. — Les recherches sur l'animal 32
a) Les travaux expérimentaux de M. le professeur Lacassagne avec la folliculine 33
b) Les travaux étrangers 34
c) Les travaux expérimentaux de M. le profsseur Lacassagne avec le Diéthylstilbœstrol 34
III. — Les controles chez l'homme 35
IV. — En resume 35

CHAPITRE IV

I. — Une observation de m. le professeur darget 37
II. — Discussion de cette observation 38
III. — Notre experimentation chez l'animal 40
a) Première série d'expériences .....
b) Deuxième série d'expériences .....
c) Tableaux synoptiques de ces expériences 45
IV. — Nos controles chez l'homme 46
V. — En conclusion 56
Conclusions generales 58
Bibliographie 61

FARRÉ & FILS - FOIX